



COMPREHENSIVE DNA DIAGNOSTICS FOR FRAGILE X SYNDROME (MARTIN-BELL SYNDROME)

M.M. Shertaev

Associate Professor of the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical Biology and Genetics, Tashkent State Medical University (Tashkent), Uzbekistan.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18831483>

ARTICLE INFO

Received: 20th February 2026

Accepted: 27th February 2026

Online: 28th February 2026

KEYWORDS

Fragile X syndrome, premutation, full mutation, DNA methylation, Southern blot, molecular genetic diagnostics.

ABSTRACT

This scientific article examines the technology for comprehensive DNA diagnostics for fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome), one of the most common monogenic causes of intellectual disability and autism spectrum disorders in children.

ТЕХНОЛОГИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДНК-ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЛОМКОЙ X-ХРОМОСОМЫ (СИНДРОМА МАРТИНА-БЕЛЛ)

Шертаев Мухаметамин Маметжанович

доцент кафедры медицинской и биологической химии, медицинской биологии и генетики. Ташкентский Государственный Медицинский Университет (г. Ташкент), Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18831483>

ARTICLE INFO

Received: 20th February 2026

Accepted: 27th February 2026

Online: 28th February 2026

KEYWORDS

Синдром ломкой X-хромосомы, метилирование ДНК, молекулярно-генетическая диагностика.

ABSTRACT

В научной статье рассматривается технология комплексной ДНК-диагностики синдрома ломкой X-хромосомы (синдрома Мартина-Белл) как одного из наиболее распространённых моногенных причин интеллектуальной недостаточности и расстройств аутистического спектра у детей.

Синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белл, fragile X syndrome, FXS) относится к числу наиболее значимых наследственных причин интеллектуальных нарушений и нейроразвитийных расстройств, поскольку его молекулярный дефект одновременно поддаётся точной лабораторной верификации и имеет прямые

последствия для медико-генетического консультирования семьи. В популяционных оценках последних лет частота полной мутации *FMR1* у мальчиков приводится на уровне порядка 1:4000–1:5000, у девочек — около 1:6000–1:8000, а доля лиц с премутацией (55–200 CGG-повторов) среди женщин оценивается примерно



IF = 9.2

как 1:150–1:250. Молекулярным субстратом FXS является экспансия CGG-повторов в 5'-нетранслируемой области *FMR1*: при полной мутации обычно наблюдается гиперметилирование регуляторной области и снижение/утрата экспрессии FMRP, что функционально связывает генотип с фенотипом. Поскольку клиническая картина вариабельна и перекрывается с другими причинами задержки психоречевого развития и РАС, первичный диагностический акцент переносится на лабораторные алгоритмы, способные выявлять не только размер повтора, но и метилирование, а также мозаичность. В историческом плане диагностика прошла путь от цитогенетического выявления «ломкости» к прямой молекулярной типизации, что принципиально повысило воспроизводимость и клиническую применимость результата. Практика лабораторий показала, что «одного теста» зачастую недостаточно: разные методики имеют различную информативность для больших экспансий, мозаики и оценки метилирования, поэтому стандарты подчёркивают комбинированные подходы. Важным клиническим измерением остаётся выявление премутаций как состояния повышенного репродуктивного риска и фактора каскадного обследования родственников, что расширяет задачу диагностики за пределы «подтверждения заболевания» у пробанда. На этом фоне технология комплексной ДНК-диагностики FXS рассматривается как система,

объединяющая аналитическую точность (размер CGG), эпигенетическую характеристику (метилирование) и управляемость потока образцов (высокопроизводительные решения). Цель настоящей работы — аналитически обосновать и структурировать комплексный лабораторный алгоритм диагностики *FMR1*-ассоциированных состояний на основе современных стандартов и результатов валидированных исследований, с акцентом на минимизацию ложных заключений и повышение клинической интерпретируемости.

Методологический дизайн работы выполнен как сравнительный анализ технологических контуров ДНК-диагностики FXS на основе международных лабораторных стандартов и публикаций, оценивающих аналитическую и клиническую эффективность ПЦР-подходов, Southern blot (SB) и методов метилирования. В качестве нормативной основы использованы рекомендации/стандарты по тестированию ломкой X-хромосомы, где закреплена необходимость определения числа CGG-повторов и статуса метилирования, а также обсуждаются ограничения отдельных методик и подходы к контролю качества. Для сопоставления методик выделялись ключевые аналитические параметры: диапазон корректного сайзинга повтора, способность детектировать большие экспансии, предел обнаружения мозаичных фракций, устойчивость к «алельному выпадению» у женщин и возможность



IF = 9.2

параллельной оценки метилирования. Особое внимание уделялось трипраймерной (repeat-primed) ПЦР/TP-PCR с последующим капиллярным электрофорезом (PCR/CE), поскольку современные обзоры указывают на её высокую согласованность с классическими подходами при корректной валидации. Для блока эпигенетики анализировались метил-специфические ПЦР-решения и высокоразрешающие PCR-подходы, предлагаемые как альтернатива или дополнение к SB при оценке метилирования, включая высокопроизводительные форматы, пригодные для первичного скрининга. Технологический алгоритм «комплексной диагностики» в рамках данной методологии определяется как двухступенчатая система: (1) первичная типизация CGG-экспансий (TP-PCR/PCR-CE) с дифференциацией нормального, «серого» диапазона, премутации и подозрения на полную мутацию; (2) подтверждение и углубление результата методом, обеспечивающим оценку метилирования и/или разрешение неоднозначностей (SB и/или метил-специфические методы) в зависимости от профиля образца. В качестве критической точки качества учитывался контроль чувствительности к мозаичности: стандарты рекомендуют лабораториям экспериментально определять чувствительность TP-PCR, включая испытания на смесях ДНК с серийными разведениями полной мутации, поскольку в реальных

образцах доля клеток с полной мутацией может быть снижена. Аналитическая интерпретация в работе строилась на принципе клинической достаточности: заключение считается полноценным только при одновременной характеристике размера CGG и статуса метилирования там, где это влияет на фенотип и на риск-оценку для семьи. Вопросы биоинформатической постобработки трактограмм PCR/CE рассматривались как часть методологии контроля воспроизводимости (внутрисерийные и межсерийные критерии), однако без привязки к конкретному коммерческому набору, чтобы сохранить переносимость предложенного подхода.

Результаты сравнительного анализа показывают, что классическая связка «конвенциональная ПЦР + SB» исторически формировалась как ответ на ограничение амплификации длинных CGG-экспансий и необходимость прямой оценки метилирования, что и определило статус SB как эталонного подтверждающего метода в течение длительного периода. При этом современные технические обзоры фиксируют сдвиг в сторону repeat-primed PCR и метил-специфических PCR-решений, которые снижают потребность в выполнении SB для каждого образца, сохраняя клиническую валидность при корректной верификации на контрольных материалах. Публикуемые данные о TP-PCR подчёркивают её способность



IF = 9.2

уверенно сигнализировать о наличии больших экспансий (включая >200 CGG) по характерному «хвосту»/лестничному паттерну, а также демонстрируют хорошую согласованность с SB и конвенциональной ПЦР в задачах первичной типизации аллелей. Однако одновременно подчёркивается, что «диагностика только по TP-PCR» требует осторожности, поскольку критичны дифференциация границ классов аллелей и корректная интерпретация у женщин при наличии двух X-хромосом и возможных особенностях амплификации. Отдельный слой результатов касается метилирования: исследования, посвящённые PCR-оценке метилирования, показывают, что молекулярная диагностика FXS действительно функционально «упирается» в необходимость оценивать метилирование, и именно этот параметр долгое время «закреплял» SB в алгоритме. При этом появление метил-специфических TP-PCR и высокопроизводительных схем одновременно для CGG и метилирования описывается как перспективный путь для первичного тестирования с последующим точечным подтверждением сложных случаев. В логике комплексной технологии ключевым практическим выводом становится стратификация образцов по потребности в SB: значительная доля случаев (нормальные аллели, типичные премутации, однозначные профили) может закрываться PCR/CE + метилирование, тогда как SB рационально сохранять для

подозрений на мозаичность, нетипичных паттернов, пограничных значений и ситуаций, где требуется визуализация распределения фрагментов. Такой подход согласуется с рекомендацией лабораторно измерять чувствительность к мозаичным фракциям (вплоть до уровней порядка 10% в зависимости от ассая) и не переносить заявленные характеристики набора на собственную практику без валидации. Наконец, сопоставление эпидемиологических оценок частоты полной мутации и носительства премутации подтверждает высокую социально-медицинскую значимость каскадного тестирования: при носительстве у женщин порядка 1:150–1:250 системная лабораторная технология должна включать не только «диагноз пробанда», но и воспроизводимый маршрут для семейного обследования и консультирования. Таким образом, результаты исследования указывают на методически оптимальный формат комплексной ДНК-диагностики как на сочетание первичного высокочувствительного PCR/CE-скрининга CGG-экспансий с обязательной оценкой метилирования и сохранением SB как адресного подтверждающего инструмента для клинически и аналитически сложных профилей, что повышает точность заключения и сокращает лабораторную нагрузку без потери клинической достоверности.

Современная технология комплексной ДНК-диагностики



IF = 9.2

синдрома ломкой X-хромосомы демонстрирует качественный переход от изолированных молекулярных тестов к интегративной лабораторной системе, ориентированной на клиническую интерпретируемость и межпоколенную профилактику. Если в 1990-е годы ключевым подтверждающим методом считался Southern blot, обеспечивавший визуализацию крупных CGG-экспансий и статуса метилирования, то в 2010–2023 годах вектор развития сместился в сторону высокочувствительных ПЦР-технологий с флуоресцентной детекцией и капиллярным электрофорезом. Данный переход обусловлен необходимостью повышения пропускной способности лабораторий при сохранении аналитической точности, поскольку частота носительства премутации среди женщин достигает, по данным крупных популяционных скринингов, 1:150–1:250. С клинической точки зрения особое значение имеет не только выявление полной мутации (>200 CGG-повторов), но и стратификация промежуточных и премутационных аллелей, поскольку именно они формируют репродуктивные риски и ассоциированы с FMR1-ассоциированными состояниями у взрослых. В этой связи комплексный алгоритм диагностики рассматривается не как линейная процедура, а как многоуровневая модель принятия решений, включающая предварительную типизацию, подтверждение, оценку

метилования и анализ мозаичности. Научная дискуссия последних лет сосредоточена на том, в какой степени современные repeat-primed PCR-методы способны заменить Southern blot без потери клинической достоверности. Результаты сравнительных исследований 2018–2022 годов свидетельствуют, что при корректной валидации TP-PCR демонстрирует чувствительность свыше 99% для выявления полной мутации, однако вопросы количественной оценки метилирования и детекции низкоуровневой мозаики требуют дополнительных подтверждающих процедур. Таким образом, обсуждение технологии неизбежно выходит за рамки технической эффективности и затрагивает проблему клинической ответственности лаборатории. В этом контексте комплексная ДНК-диагностика рассматривается как стандарт персонализированной медицины, где аналитический результат должен быть напрямую интегрирован в генетическое консультирование.

С методологической позиции ключевым элементом комплексной диагностики является одновременная оценка двух параметров — размера CGG-повтора и статуса метилирования промоторной области *FMR1*. Именно сочетание экспансии и гиперметилования приводит к транскрипционной инактивации гена и снижению уровня белка FMRP, что патогенетически объясняет когнитивные и поведенческие нарушения. В ряде клиничко-генетических исследований



IF = 9.2

показано, что уровень метилирования коррелирует с тяжестью фенотипа и вариабельностью клинической картины, особенно у женщин с мозаичным распределением аллелей. Современные метил-специфические ПЦР-подходы позволяют количественно оценивать метилирование с высокой разрешающей способностью, что в перспективе может заменить трудоёмкий Southern blot в большинстве клинических сценариев. Однако в случаях сложной мозаики или редких структурных вариантов X-хромосомы Southern blot сохраняет диагностическую ценность как метод верификации. Динамика внедрения новых технологий свидетельствует о постепенном переходе к алгоритму «PCR-first», при котором Southern blot выполняется только при необходимости уточнения. Такой подход снижает стоимость диагностики и сокращает время получения результата, что особенно важно при пренатальном тестировании. Одновременно возрастает роль лабораторного контроля качества, поскольку ошибки в интерпретации пограничных аллелей могут привести к неверной оценке репродуктивных рисков. В целом обсуждение подтверждает, что оптимальной стратегией остаётся гибридная модель, объединяющая высокопроизводительные ПЦР-методы и подтверждающие технологии.

Особого обсуждения заслуживает проблема мозаичности, которая выявляется приблизительно у 10–40% пациентов с полной

мутацией, в зависимости от используемой методики и глубины анализа. Мозаицизм может касаться как размера повтора, так и статуса метилирования, что существенно усложняет интерпретацию результатов. TP-PCR обладает высокой чувствительностью к наличию расширенного аллеля, однако количественная оценка доли мутантных клеток требует стандартизированной калибровки. Исследования последних лет демонстрируют, что внедрение цифровой ПЦР и высокочувствительных количественных методов позволяет детектировать мутантные фракции на уровне менее 10%, что ранее было затруднительно. С клинической точки зрения корректная оценка мозаичности важна для прогноза когнитивного развития и планирования образовательной поддержки ребёнка. Более того, в условиях пренатальной диагностики точность определения мозаики приобретает принципиальное значение при принятии репродуктивных решений. Следовательно, обсуждаемая технология должна включать не только аналитическую чувствительность, но и стандартизированные критерии интерпретации. В противном случае высокий технический уровень тестирования может не трансформироваться в клиническую эффективность.

Наконец, комплексная ДНК-диагностика синдрома Мартина–Белл имеет выраженное социально-



IF = 9.2

экономическое измерение. С учётом того, что FXS является наиболее частой наследственной причиной интеллектуальной недостаточности, ранняя молекулярная верификация диагноза позволяет снизить диагностическую одиссею, которая в среднем занимает несколько лет при отсутствии генетического тестирования. Экономические модели, опубликованные в 2019–2022 годах, указывают, что внедрение молекулярного скрининга у детей с необъяснимой задержкой развития является экономически оправданным за счёт сокращения числа дополнительных обследований. Более того, выявление носительства премутации в семье даёт возможность проведения каскадного тестирования и профилактического консультирования. Таким образом, технология комплексной ДНК-диагностики выходит за пределы лабораторной процедуры и становится инструментом системной профилактики. Обсуждение подтверждает, что будущее развития данной области связано с автоматизацией анализа, цифровыми платформами интерпретации и расширением программ популяционного скрининга. В заключение следует отметить, что интеграция молекулярной генетики, эпигенетического анализа и клинической оценки формирует новую модель диагностики FXS, основанную на принципах доказательной и персонализированной медицины.

Проведённый аналитический обзор и сравнительная оценка

технологий комплексной ДНК-диагностики синдрома ломкой X-хромосомы подтверждают, что современная лабораторная модель должна базироваться на интеграции молекулярных и эпигенетических методов исследования гена *FMR1*. Ключевым диагностическим критерием остаётся количественное определение числа CGG-повторов в 5'-нетранслируемой области гена с обязательной оценкой статуса метилирования промоторной зоны, поскольку именно их сочетание формирует патогенетическую основу транскрипционной инактивации и дефицита белка FMRP. Сравнительный анализ публикаций 2015–2023 годов показывает, что repeat-primed PCR в комбинации с капиллярным электрофорезом обеспечивает высокую чувствительность при выявлении полной мутации и премутации, тогда как Southern blot сохраняет значение в сложных диагностических сценариях, включая мозаичные формы и атипичные аллели.

Комплексный алгоритм «PCR-first» с последующим подтверждением метил-специфическими методами или Southern blot демонстрирует оптимальное соотношение аналитической точности, экономической целесообразности и времени выполнения исследования. Установлено, что внедрение многоступенчатого диагностического подхода повышает воспроизводимость результатов и минимизирует риск ложноположительных или



ложноотрицательных заключений, особенно при пограничных значениях числа повторов. Кроме того, стандартизация лабораторных процедур и калибровка чувствительности к мозаичности являются обязательными условиями клинической достоверности.

Таким образом, технология комплексной ДНК-диагностики синдрома Мартина–Белл представляет собой научно обоснованную и клинически валидированную систему, направленную не только на подтверждение диагноза у пробанда, но и на реализацию профилактической стратегии в рамках семейного генетического

консультирования. Перспективы дальнейшего развития данной области связаны с цифровизацией интерпретации результатов, внедрением количественных методов оценки метилирования высокой разрешающей способности и расширением программ раннего молекулярного скрининга. Совокупность представленных данных подтверждает, что интеграция генетических, эпигенетических и клинических параметров формирует современный стандарт диагностики, соответствующий принципам доказательной и персонализированной медицины.

References:

1. Verkerk A.J.M.H., Pieretti M., Sutcliffe J.S. et al. Identification of a gene (*FMR1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome // *Cell*. – 1991. – Vol. 65. – P. 905–914.
2. Hagerman R.J., Berry-Kravis E., Hazlett H.C. et al. Fragile X syndrome // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol. 3. – Article 17065.
3. Monaghan K.G., Lyon E., Spector E.B. ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing // *Genetics in Medicine*. – 2013. – Vol. 15(7). – P. 575–586.
4. Chen L., Hadd A., Sah S. et al. An information-rich CGG repeat primed PCR that detects the full range of fragile X expanded alleles and minimizes the need for Southern blot analysis // *Journal of Molecular Diagnostics*. – 2010. – Vol. 12(5). – P. 589–600.
5. Нечаева И.Д., Барковская И.А., Краснопольская К.Д. Синдром ломкой X-хромосомы: молекулярно-генетические механизмы и современные методы диагностики // *Медицинская генетика*. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 3–12.
6. Румянцева Н.В., Кузнецова И.А., Степанова А.А. Современные подходы к лабораторной диагностике *FMR1*-ассоциированных состояний // *Лабораторная служба*. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 45–52.
7. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни: клинико-генетические аспекты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 624 с.
8. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Молекулярная медицина и ДНК-диагностика наследственных заболеваний. – СПб.: Н-Л, 2019. – 512 с.