



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-3

УДК 575:616-053.2

Молекулярное кариотипирование хромосомных аномалий и вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNVs) при идиопатических формах умственной отсталости и эпилепсии¹

И.А. Демидова^{1,2}, С.Г. Ворсанова^{1,2},
О.С. Куринная^{1,2}, К.С. Васин^{1,2},
В.Ю. Воинова^{1,2}, М.А. Зеленова^{1,2}, А.Д. Колотий^{1,2},
В.С. Кравец^{1,2}, М.А. Булатникова³, М.И. Яблонская¹,
В.О. Шаронин², Ю.Б. Юров^{1,2}, И.Ю. Юров^{1,2,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Талдомская ул., д. 2, г. Москва, 125412, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Каширское ш., д. 34, г. Москва, 115522, Российская Федерация

³ Общество с ограниченной ответственностью «Покровский банк стволовых клеток», Большой пр. В.О., д. 85, г. Санкт-Петербург, 199106, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Российская Федерация

Авторы для переписки: С.Г. Ворсанова (svorsanova@mail.ru), И.Ю. Юров (ivan.iourov@gmail.com)

Резюме

Актуальность: В этиологии недифференцированных форм умственной отсталости и эпилепсии значимую роль играют генетические факторы. С интенсивным внедрением современных технологий в клиническую практику стало возможным выявлять геномные перестройки с недоступным ранее разрешением. Несмотря на прогресс в изучении генетических причин умственной отсталости, для определения патогенетических механизмов таких этиологически гетеро-














¹ Информация, представленная в этой статье, была частично доложена на конференции: "Медицинская геномика: междисциплинарные аспекты" (Санкт-Петербург, 26-29 марта 2019г), посвященной памяти заслуженного деятеля наук, профессора Ю.Б.Юрова.

генных состояний, как её недифференцированные формы с эпилепсией, требуется применение биоинформатических методов для корректной интерпретации результатов полногеномного анализа. **Цель исследования:** Определение геномных (хромосомных) вариаций, включая CNVs, и их возможных клинических последствий у детей с недифференцированной умственной отсталостью и эпилепсией. **Материалы и методы:** Цитогенетическими и молекулярными технологиями исследованы клетки крови и образцы ДНК у 294 детей с недифференцированной умственной отсталостью и эпилепсией с ВПР и/или MAP. Использовали молекулярное кариотипирование или SNParray и оригинальную биоинформатическую технологию, позволяющую моделировать последствия геномных аномалий. **Результаты:** Обследовано 294 ребёнка с геномными аномалиями и различными клиническими проявлениями. В 20,8% случаев помимо идиопатической умственной отсталости, ВПР и/или MAP, наблюдалась эпилепсия. У этих детей обнаружены численные и структурные аномалии хромосом в 8% случаев. При молекулярном кариотипировании выявлено 192 аномалии генома с патогенным или вероятно патогенным эффектом и 23 участка сегментной потери гетерозиготности (унипарентальная дисомия) в 25% случаев. При этом сочетанные аномалии генома наблюдались в 87%. Геномные аномалии встречались по всем хромосомам, кроме 20 и 21. Среди 192 геномных аномалий выявлены делеции, дупликации, трипликации и мозаичные геномные нарушения, как правило, совместно с регулярными перестройками. При применении оригинального биоинформатического анализа, используя приоритизацию генов, определено более 800 генов; из повторяющихся генов выявлены: *FMR1* [OMIM:309550], ассоциированный с умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X; *DAZ2* [OMIM:400026] и *DAZ3* [OMIM:400027], ассоциированные с умственной отсталостью и аутизмом; *BTRC* [OMIM:603482], вовлеченный в сигнальный путь циркадного ритма, связанного с эпилептическими проявлениями; реже – *AFF2 (FMR2)* [OMIM:300806], *SLC1A1* [OMIM:133550], *SCN2A* [OMIM:182390], *SCN3A* [OMIM:182391], *GABRB3* [OMIM:137192], *NECAP1* [OMIM:615833], *SHANK3* [OMIM:606230]. Варибельность полученных результатов не позволяет провести корректные корреляции геномных нарушений и недифференцированной умственной отсталости с эпилепсией. Однако данные проделанной работы показывают, что следует накапливать результаты полногеномных исследований для определения геномного участка или даже генов, связанных с данной патологией. **Заключение:** Полученные данные и проведённый анализ указывают на целесообразность продолжения исследований, направленных на поиск молекулярных механизмов недифференцированной умственной отсталости и эпилепсии.

Ключевые слова: недифференцированная умственная отсталость с эпилепсией; молекулярное кариотипирование; вариации числа копий последовательностей ДНК (CNVs); биоинформатическая технология

Для цитирования: Демидова ИА, Ворсанова СГ, Куринная ОС, и др. Молекулярное кариотипирование хромосомных аномалий и вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNVs) при идиопатических формах умственной отсталости и эпилепсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):172-197. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-3

Molecular karyotyping of chromosomal anomalies and copy number variations (CNVs) in idiopathic forms of intellectual disability and epilepsy

Irina A. Demidova^{1,2} , Svetlana G. Vorsanova^{1,2} , Oksana S. Kurinnaia^{1,2} ,
Kirill S. Vasin^{1,2} , Victoria Y. Voinova^{1,2} , Maria A. Zelenova^{1,2} ,
Alexey D. Kolotii^{1,2} , Victor S. Kravets^{1,2} ,
Marina A. Bulatnikova³ , Maria I. Yablonskaya¹ , Vasilii O. Sharonin² ,
Yuri B. Yurov^{1,2} , Ivan Y. Iourov^{1,2,4} 

¹ Pirogov Russian National University,

2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Mental Health Research Center,

34 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

³ Pokrovsky Stem Cells Bank,

85 Bolshoy Ave. V.O., St. Petersburg, 199106, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education,

bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Corresponding authors: Svetlana G. Vorsanova (svorsanova@mail.ru) and Ivan Y. Iourov (ivan.iourov@gmail.com)

Abstract

Background: Genetic factors play an important role in the etiology of idiopathic intellectual disability and epilepsy. The intensive introduction of molecular cytogenetic technologies in medical practice has made it possible to reveal genomic rearrangements at a previously unachievable level of resolution. However, in spite of profound progress in learning genetic causes of intellectual disability, it is necessary to use bioinformatic (interpretational) technologies for correct interpretation of the personal data during the examination of a genome. **The aim of the study:** To determine genomic (chromosomal) variations, including CNVs, and their possible clinical consequences in children with idiopathic intellectual disability and epilepsy. **Materials and methods:** We examined blood cells and DNA samples of 294 children with idiopathic intellectual disability and epilepsy, congenital malformations and/or microanomalies. We used methods of high-resolution molecular karyotyping (SNP array), and an original bioinformatic technology for modeling consequences of genomic pathologies. **Results:** We examined 294 children with genomic anomalies and different phenotypic manifestations. In 20.8% of cases they had epilepsy, besides idiopathic intellectual disability, congenital malformations and/or microanomalies. Cytogenetic studies of these children revealed structural and numerical anomalies of chromosomes in 8% of cases. Molecular karyotyping revealed 192 genome anomalies with pathogenic or possibly pathogenic effect in 61 children and 23 regions of segmental loss of heterozygosity (segmental uniparental disomy) in 25% of cases. Combined genome anomalies were found in 87% of cases. Genomic anomalies were revealed in all chromosomes, except chromosomes 20 and 21. Among 192 genome anomalies

we found deletions, duplications, triplications and mosaic genome aberrations, usually in combination with regular rearrangements. Using original bioinformatic analysis with gene prioritization, we defined more than 800 genes; recurrently affected genes were *FMRI* [OMIM:309550] (this gene is associated with fragile X mental retardation), *DAZ2* [OMIM:400026], *DAZ3* [OMIM:400027] (both are associated with intellectual disability and autism), *BTRC* [OMIM:603482] (the gene is involved in signal pathway of circadian rhythm, associated with epileptic manifestations); less frequently – *AFF2* (*FMR2*) [OMIM:300806], *SLC1A1* [OMIM:133550], *SCN2A* [OMIM:182390], *SCN3A* [OMIM:182391], *GABRB3* [OMIM:137192], *NECAP1* [OMIM:615833], *SHANK3* [OMIM:606230]. The variability of obtained data hinders exact phenotypic correlations of genomic disbalances and idiopathic intellectual disability with epilepsy. Nevertheless, the results of the studies show a need to accumulate whole-genome data for definition of genome sites or even genes, associated with this pathology. **Conclusion:** Our data and analysis highlight the applicability of the approach for identification of molecular mechanisms of idiopathic intellectual disability and epilepsy.

Keywords: idiopathic intellectual disability and epilepsy; molecular karyotyping; copy number variations of DNA sequences (CNVs); bioinformatic technology

For citation: Demidova IA, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Molecular karyotyping of chromosomal anomalies and copy number variations (CNVs) in idiopathic forms of intellectual disability and epilepsy. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(2):172-197. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-3

Введение. Умственная отсталость относится к одной из самых распространенных групп заболеваний, связанных с нарушениями функционирования головного мозга. Распространенность умственной отсталости в разных странах составляет от 1 до 3% в популяции [1, 2, 3]. Этиология устанавливается приблизительно у 35% умственно отсталых детей. Остальные случаи – это идиопатические (недифференцированные) формы. Недифференцированные формы умственной отсталости часто встречаются с эпилепсией [1-4].

Эпилепсия, как известно, это нарушение церебрального характера, связанное с повторяющимися стереотипными припадками, как правило, возникающими без явных провоцирующих факторов вследствие аномальных синхронных вспышек возбуждения нейронов коры головного мозга. Эта хроническая патология головного мозга с периодически повторяющимися судорогами или их эквивалентами встречается у детей с частотой 1,5-5% [2, 5]. Заболевание различно по своему течению: от доброкачественных до тяжёлых «злокачественных» состоя-

ний, включая формы с умственной отсталостью, которые могут сопровождаться регрессом в психическом развитии при различной степени инвалидизации. По данным литературы до 35% умственно отсталых детей страдают повышенной эпилептической готовностью [2, 4].

В этиологии и патогенезе недифференцированных форм умственной отсталости и эпилепсии значимую роль играют генетические факторы. Эти факторы ассоциированы с незрелостью головного мозга и с генетически обусловленной нестабильностью мембран нейронов. Они могут быть связаны с наследственными дефектами обмена, митохондриальными нарушениями, геномными (хромосомными) аномалиями и синдромами, в том числе микроделеционными/микродупликационными, а также с такими наследственными болезнями, как туберозный склероз и нейрофиброматоз. Среди геномных нарушений известны «крупные» хромосомные аномалии, вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV) и эпигеномные вариации (однородительское происхождение отдельных участков гомологичных хромо-

сом) [1, 6, 7]. Геномные аномалии можно обнаружить с помощью таких методов, как стандартное и молекулярное кариотипирование. Метод стандартного кариотипирования позволяет обнаружить хромосомные аномалии размером 5-8 млн пн и более, тогда как молекулярное кариотипирование является более чувствительным методом и позволяет обнаружить геномные перестройки размером 1000 пн и менее. Согласно данным литературы, в исследованиях, проведенных с помощью метода молекулярного кариотипирования, в группах детей с недифференцированной умственной отсталостью, аутизмом, ВПР и/или МАР у 25% из них обнаружены «крупные» хромосомные (геномные) аномалии размером от 500 тысяч пн, а у более чем половины детей аномалии генома от менее 1 до 500 тысяч пн, ассоциированные с психическими нарушениями [8, 9]. В группе детей с идиопатической эпилепсией геномные аномалии размером от 13 тысяч до 16 млн пн, которые могли быть связаны с судорогами, встречались в 8,9% случаев [5]. Использование современных методов исследования генома, а именно, высоко разрешающего молекулярного кариотипирования (полногеномное сканирование изменений числа копий последовательностей ДНК—CNV) даёт информацию о размере и координатах выявленных нарушений, позволяет успешно идентифицировать гены, затронутые геномными изменениями, а также определять молекулярные и клеточные процессы, экзогенная коррекция которых рассматривается, как одна из наиболее многообещающих форм научно обоснованной терапии. При этом, несмотря на значительный прогресс в изучении генетических причин различных форм генетически обусловленных болезней, для определения патогенетических механизмов таких этиологически гетерогенных состояний, как умственная отсталость с эпилепсией, требуется применение сложной биоин-

форматической (интерпретационной) технологии *insilico* для более детальной и корректной интерпретации полученных индивидуальных данных по исследованию генома [7, 10, 11, 12]. В данной статье представлены результаты цитогенетического, молекулярно-цитогенетического, включая биоинформатическую технологию, и клинического исследований детей с недифференцированной формой умственной отсталости и эпилепсии.

Цель исследования. Целью исследования явилось определение геномных вариаций, в том числе хромосомных аномалий и вариации числа копий последовательностей ДНК (CNVs), а также возможных клинических последствий CNVs у детей с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели с помощью цитогенетических и молекулярно-цитогенетических технологий были исследованы клетки лимфоцитов периферической крови и образцы ДНК у 294 детей с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией, ВПР и/или МАР. Исследования проводились с помощью методов классического цитогенетического кариотипирования и высоко разрешающего молекулярного кариотипирования (полногеномное сканирование изменений числа копий последовательностей ДНК или SNP-arrays применением микроматриц/чипов Affymetrix Cytoscan HD) и оригинальной биоинформатической технологии, позволяющей моделировать последствия геномной патологии [1, 10]. Оригинальная биоинформатическая технология подробно описана в предыдущих публикациях наших лабораторий [11, 12, 13]. Используемые в работе биоинформатические ресурсы и базы данных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Список использованных электронных ресурсов

Table 1

Electronic resources used for the bioinformatics analysis

Сокращённое название баз данных	Полное название баз данных	Электронная ссылка на ресурс
BioGPS	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation/ База данных экспрессии генов института геномных научных исследований фонда Новартис	http://biogps.org/#goto=welcome
DGV	Database of Genomic Variants – catalogue of structural variation in the human genome/База данных геномных вариаций каталог структурных вариаций генома человека	http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home
GenAtlas	GenAtlas Universite Paris Descartes/ База данных экспрессии генов университета Парижа	http://genatlas.medecine.u niv-paris5.fr/
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes/Киотская энциклопедия генов и геномов	http://www.genome.jp/kegg/
NCBI	The National Center for Biotechnology Information biosystems/ Национальный центр биотехнологической информации биологических системах	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/biosystems/docs/biosystems_about.html
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man/ Электронный ресурс, каталог наследственных болезней человека	https://www.omim.org/
REACTOME	Reactome Pathway Database/ Реактом: база данных геномных сетей	http://www.reactome.org/

■ Дети с идиопатической умственной отсталостью, ВПР и/или МАР с эпилепсией и геномными аномалиями (20,8%).

■ Дети с идиопатической умственной отсталостью, ВПР и/или МАР и геномными аномалиями (79,2%).

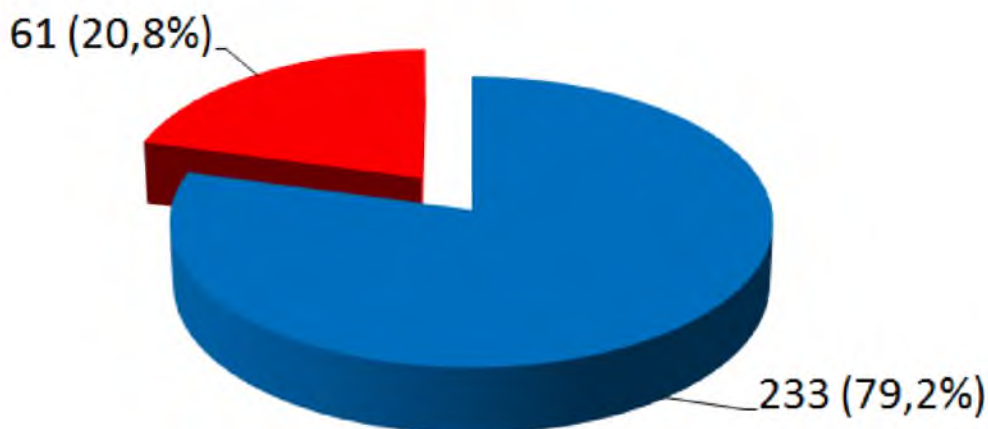


Рис. 1. Частота встречаемости эпилепсии у детей с недифференцированными формами умственной отсталости, ВПР и/или МАР (n = 294)

Fig. 1. The frequency of occurrence of epilepsy in children with undifferentiated forms of mental retardation, congenital malformations and/or microanomalies of development (n = 294)

Результаты геномных и клинических исследований детей с недифференцированными формами умственной отсталости,

эпилепсией, ВПР и/или МАР, представлены в таблице 2.

Таблица 2 (начало)

Результаты цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и клинических исследований детей с недифференцированной формой умственной отсталости и эпилепсией

Beginning of Table 2

The results of molecular-cytogenetic, cytogenetic, and clinical studies of children with an undifferentiated form of mental retardation and epilepsy

№	Возраст	Показания к исследованию	Результаты цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследования (молекулярное карiotипирование или arrayCGH)
1	2	3	4
1.	8л 2м	ЗППР, эпилептическая активность, на МРТ – субарахноидальная киста правой лобной доли, расширение боковых желудочков мозга, аутистическое поведение, моторная алалия, эхолалия, стереотипии; МАР: глубоко расположенные глаза, гипотелоризм глазных щелей, седловидный нос, синдактилия II-III пальцев стоп, сандалевидная щель; уплощение стенок в/печеночных протоков и почечных сосудов, нейродермит, пищевая аллергия.	46,XX arrXp22.13(18,532,484-18,560,082)x3, Xq27.3(147,012,658-147,029,959)x3,Xq28(147,566,921-147,587,191)x3,1q42.13(227,163,332-227,212,366)x1,3p25.3(8,802,045-8,866,782)x3,9q34.3(137,683,640-137,736,199)x1,9q34.3(139,907,010-140,044,401)x1,11p15.5(1,958,677-2,023,057)x1,16p13.3(2,124,776-2,237,833)x1,16p13.3(7,649,583-7,682,605)x3,16p13.3(7,731,756-7,748,804)x1,19p13.3(1,365,449-1,442,712)x1
2.	3г	ГЗПМР, ЗППР, эпилепсия; микроцефалия; МАР: низкий рост волос, аномальная форма ушных раковин.	46,XY,хромосомная нестабильность arr 22q13.2(41,533,652-41,533,822)x4
3.	2г 2м	ГЗППР, эпилепсия, гипоплазия задних отделов мозолистого тела червя мозжечка, церебральная генерализированная атрофия I-ой степени, высокий рост, деформация грудной клетки, пятна «кофе с молоком», пиелэктазия левой почки.	46,XX,15cenh+ arr5q22.2(112,398,767-112,399,851)x1,7p12.3(45,739,901-45,748,520)x1,17p13.3(525-2,819,869)x3,19p13.3(260,911-414,817)x1
4.	13л	ЗППР, резистентная эпилепсия; МАР: «мыс вдовы», монголоидный разрез глазных щелей; дефект межпредсердной перегородки, увеличение объема почек.	46,XY,9p11q11,21ps+,хромосомная нестабильность arr Yq11.223(23,652,304-24,204,704)x2, Yq11.223q11.23(24,985,598-28,423,925)x2,2q22.1(138,760,524-138,765,826)x4,13q12.12(25,029,491-25,044,923)x1,13q33.3(108,937,949-108,952,468)x1,19q13.2(41,352,625-41,376,006)x1

Таблица 2 (продолжение)
Continuation of Table 2

1	2	3	4
5.	5л	Умственная отсталость, эпилепсия, аутистическое поведение, микроцефалия, высокий рост, астеническое телосложение; МАР: гипотелоризм глубоко расположенных глазных щелей.	46,XX arr 5q13.3(73,986,326-74,012,315)×3, 11p13 (32,416,874- 32,430,847)×1,14q24.1(68,248,916- 68,251,171)×1 arr 11p15.5p15.4(2,755,236- 4,115,541)×2hmsz
6.	3г 7м	ГЗППР, эпилепсия; МАР: высокий скошенный лоб, капиллярная ангиома в области лба, гипоплазия надбровных дуг, гипертелоризм глазных щелей, эпикант, деформированные ушные раковины со складчатыми завитками, нос с широким корнем и кончиком, узкая верхняя губа, опущенные углы рта, готическое небо, короткая шея, широкая грудная клетка, диастаз прямых мышц живота, гипоплазия ногтей на пальцах стоп; ВПР: аномалия в структуре верхних дыхательных путей; врождённый стридор, дефект межпредсердной перегородки, аномалия развития мочевыводящей системы, косолапость.	46,XY arr 2q37.1(231,042,221-231,047,461)×1, 12q24.13(112,841,387-112,857,760)×1, 15q21.3(53,945,214-53,960,678)×1, 19q13.33(51,292,951-51,345,568)×1
7.	8л	ЗППР, эпилепсия, аутизм, регресс приобретённых навыков с 1,5 лет, участок фокальной дисплазии коры головного мозга, высокий рост, избыток массы тела: ожирение по женскому типу; МАР: сглаженный рисунок ладонных борозд, конические пальцы, сандалевидная щель.	46,XY arr 7q11.21(66,258,553-66,279,304)×1, 12p13.31(7,444,434- 7,861,469)×3,15q26.3(101,023,553- 101,032,155)×1
8.	10л	ЗППР, ЗФР, эпилептическая активность, аутистическое поведение, киста гипофиза; МАР: антимонголоидный разрез глазных щелей, экзофтальм, маленькая нижняя челюсть, низкий рост волос на затылке, поперечные ладонные борозды, клинодактилия мизинцев, пигментное пятно на грудной клетке, фимоз, водянка яичка, латерально развернутый мизинец стопы; гипоплазия щитовидной железы, дополнительная хорда в сердце, повышенная подвижность почек.	46,XYqh+, хромосомная нестабильность arrYq11.23(27,031,178-27,224,389)×0, 10q24.32(103,285,899-103,323,347)×3, 12p12.1(25,337,224-25,348,918)×1, 16p13.12(13,293,988-13,298,355)×1
9.	1г	ЗПМР, ЗППР, эпилепсия, нистагм, дополнительная хорда левого желудочка, рахит.	46,XX arr 11p15.4(10,614,910-10,617,144)×1
10.	4г	ЗППР, эпилепсия, признаки билиарной дисфункции; МАР: гипертелоризм глазных щелей, врождённое помутнение роговицы правого глаза, анизометропия, косоглазие, широкое переносье, низкорасположенные ушные раковины, ушные придатки слева; удлинённый интервал QT; увеличение подвижности, объёма и изменение паренхимы почек, стенок собирательной системы.	47,XX,+mar, 13pss arr 8q24.3(144,698,920-144,718,976)×1, 17p11.2q11.1(17,105,443- 25,597,113)×2~3, 17p11.2(16,654,287- 17,094,621)×3, 19q13.41(52,271,308- 52,620,593)×3
11.	9л	ЗППР, эпилептическая активность, аутичное поведение, аутоагрессия, гипотелоризм глазных щелей, ожирение, гипергаммониемия, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта.	46,XY, 1qh- arr 6p11.2(57,337,712-58,058,665)×1

Таблица 2 (продолжение)
Continuation of Table 2

1	2	3	4
12.	8л	ЗППР, эпилепсия, аутизм, микроцефалия; МАР: эпикант, диспластичные ушные раковины, короткая шея, Х-образная деформация коленных суставов, сандалевидная щель, короткие пальцы стопы, шалевидная мошонка, крипторхизм справа.	46,XY,хромосомная нестабильность arr 7q21.11(80,295,207-80,298,173)×4, 10q24.1(99,070,595-99,127,385)×3
13.	2г 7м	ГЗПМР, эпилептическая активность, микроцефалия, брахицефалия, частичная атрофия зрительных нервов; МАР: диспластичные ушные раковины, короткая шея, поперечная ладонная борозда, бочкообразная грудная клетка, спастический тетрапарез, микрогенитализм.	46,XY arrXp11.23(47,499,796-47,503,593)×0, 6q25.3(160,162,305-160,169,866)×1, 17q21.31(44,061,855-44,074,823)×1 arr 7q32.1q32.2(128,846,468- 129,935,875)×2hmsz
14.	4г	ЗППР, задержка роста, эпилепсия; МАР: низкий рост волос на лбу, гипотелоризм глазных щелей, эпикант, низкорасположенные ушные раковины, длинный фильтр, короткая шея, гипертрихоз, арахнодактилия, синдактилия II и III пальцев стоп, плоско-вальгусные стопы; аномалии органов мочевой системы, двусторонняя паховая грыжа.	46,XY arr 1p31.3(67,724,996-67,726,516)×4, 15q15.3(43,888,261-43,976,406)×1
15.	5л 7м	ЗППР, эпилептическая активность; оттопыренные ушные раковины, открытое овальное окно, ротация почек; гипотония, гипомимия.	46,XYqh+,9phqh arr 8p23.3(1,702,342-1,733,040)×3 arr 10q21.1q21.3(60,753,991- 69,896,336)×2hmsz
16.	14л	ЗППР, эпилепсия, макроцефалия, аномалия сосудов головного мозга, расстройство аутистического спектра; МАР: маленькие ушные раковины, аномальный приросший завиток, синдактилия II-III пальцев стоп; ожирение.	46,XX arr 1p31.1(70,881,147- 70,894,658)×1,14q21.3(50,357,542- 50,386,980)×1
17.	6л	ЗППР, эпилептическая активность, аутизм, арахноидальная киста; МАР: оттопыренные ушные раковины, длинный фильтр, широкая шея, пальцы в виде трезубца на стопах.	46,XY arr Yq11.23(27,040,717- 27,226,208)×0,5q13.2(73,157,914- 73,163,165)×1, 12q13.12(51,098,563- 51,109,448)×1
18.	7л	ЗПМР, ЗППР, эпилепсия, врожденный порок сердца: открытый аортальный проток.	46,XX,1phqh,16qh- arr3p14.1(67,577,725- 67,587,930)×1,8p21.2(27,392,625- 27,394,352)×1,8q21.13(80,575,053- 80,577,150)×4, 9q21.31(82,221,460- 82,236,566)×4, 9q33.2(123,222,190- 123,224,981)×4, 12q13.13(52,845,923- 52,864,240)×1
19.	5л 7м	ЗППР, эпилепсия; МАР: треугольное лицо, косоглазие, большие оттопыренные ушные раковины, патология прикуса, воронкообразная грудная клетка.	46,XY,9qh+ arrXq12(66,785,170- 66,789,218)×2,7q31.1(110,704,701- 110,842,032)×1 arr 15q15.1q21.1(42,308,931-45,805,113)×2 hmsz
20.	8л	ЗПМР, ЗППР, фокальная эпилепсия, тетрапарез, нисходящая атрофия зрительных нервов,	46,XY,16qh- arr Xq28(148,688,792-148,738,715)×2,

Таблица 2 (продолжение)
Continuation of Table 2

1	2	3	4
		косоглазие, миопия средней степени с астигматизмом, остеопороз, дизметаболическая нефропатия.	2q24.3q31.1(165,863,520-171,179,152)×1, 8p23.3(1,702,571-1,727,091)×3
21.	1г	ГЗПМР, ЗПРР, фокальная эпилепсия, тетрапарез, частичная атрофия зрительных нервов, спастическая дистрофия по типу гипотрофии 1-2 степени, долихоколония с частичной кишечной непроходимостью.	46,XY arrYp11.23(27,012,095-27,420,219)×0, 19q13.41(51,694,197-51,748,745)×3
22.	10л	ГЗПРР, ЗПМР, задержка роста, генерализованная эпилепсия, микроцефалия, гидроцефалия, поражение зрительных проводящих путей, миопия высокой степени с астигматизмом, косоглазие, деформация грудной клетки, дисфункция синусового узла, хорд митрального клапана, уменьшение объема правой почки, груднопоясничный сколиоз II-й степени, вальгусная деформация стоп, железодефицитная анемия.	46,XY arr 10q25.2(114,842,874-114,851,159)×4, 11p13(33,746,094-33,756,192)×4, 16q23.1(75,275,963-75,279,905)×1, 19p13.12(16,172,881-16,184,054)×3
23.	2г 10м	ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, аутистическое поведение; МАР: широкие лицо и переносье, эпикант, оттопыренные ушные раковины, микрогения, коническая форма губ, тремы, бруксизм, дисплазия тазобедренных суставов.	46,XX,1ph+++ arr 6q26(161,015,252- 161,033,270)×3,7p21.1(18,149,462- 18,277,508)×3
24.	2г 6м	ЗПМР, ГЗПРР, эпилептическая активность, проявление признаков аутизма, атаксия, двигательные стереотипии, дизартрия; МАР: косоглазие, готическое небо, множественный кариес, низкорасположенные деформированные ушные раковины, плоско-вальгусная деформация стоп; нарушение осанки, врожденный порок сердца.	46,XY arrXp22.13(18,662,737-18,663,883)×2, Xp22.13(18,703,978-18,714,596)×2, Xq21.1(76,771,017-76,782,288)×2
25.	6л	ЗПРР, эпилептическая активность с 3-х месяцев, микроцефалия.	46,XX arr 9q34.13(135,156,771-135,172,330)×1
26.	2г 11м.	ЗПРР, эпилепсия, неустойчивая походка; МАР: широкое уплощенное лицо, расщелина неба, короткие пальцы стоп, сандалевидная щель, синдактилия II-III пальцев стоп; порок сердца.	46,XX,add(3)(p26),1qh+,21ps+ arr3p26.3(61,891-1,181,754)×1, 3p26.3p24.3(1,181,877-16,607,545)×3, 11q22.3(104,755,440-104,759,781)×1
27.	2г	ЗПРР, высокое физическое развитие, эпилепсия, микроцефалия; МАР: монголоидный разрез глазных щелей, большие низкорасположенные ушные раковины, «карпий рот», короткая шея, левосторонняя кривошея, пальцы в форме тризубца, гипертелоризм сосков, небольшие кисти и стопы, плоско-вальгусная деформация стоп; открытое овальное окно, дисфункция хорд митрального клапана, острый вульвит.	46,XX,9p ⁺ qh,9p ⁺ qh arr10p15.3(468,132-482,157)×4, 10q24.32(103,185,264-103,197,327)×4, 13q14.11(43,544,251-43,726,452)×3
28.	4г	ЗПМР, эпилепсия с миоклоническими приступами, пирамидная недостаточность, длинный фильтр, дистрофия ногтей.	46,XX arrXq23(110,993,436-110,999,923)×1, 3q29(195,770,589- 195,777,103)×4,17q21.1(38,238,690- 38,247,385)×1

Таблица 2 (продолжение)
Continuation of Table 2

1	2	3	4
29.	бл	ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, микроцефалия, вентрикуломегалия на МРТ; МАР: птоз, эпикант, широкие переносье и кончик носа, преаурикулярные выросты, брахидактилия на стопах, деформация больших пальцев; нарушение ходьбы, атаксия.	46,XX arrXq26.2q26.3(132,970,953-136,344,541)×2~3,15q21.3(57,671,495-57,734,650)×1
30.	5л	ЗПРР, эпилепсия; МАР: монголоидный разрез глазных щелей, эпикант, широкая переносица, плоские надрёберные дуги, поперечная борозда, эпигэлиальный копчиковый ход; врождённый порок сердца, целиакия.	46,XX,der(11)?add(11)(p13)ins(11)(p13q21q23.3)arr2q21.1(130,817,325-130,917,151)×1,17p13.2(3,505,567-3,557,452)×1,17q21.31(43,622,196-44,212,416)×1
31.	4г	ЗПРР, эпилепсия; МАР: эпикант, косоглазие, маленькая нижняя челюсть.	46,XY arrXp22.31(6,449,752-6,598,469)×2,Xp22.31(7,518,881-8,135,644)×2,3p14.2(60,332,829-60,566,492)×1,10p12.31(21,073,462-21,074,724)×4
32.	9м	ЗПРР, высокое физическое развитие, эпилептическая активность, гипоплазия мозолистого тела на МРТ; капиллярная гемангиома, «подушки» на тыльной поверхности кистей.	46,XY,16qh-,22ps+ arr 2q31.1(174,065,715-174,089,261)×1,17p13.2(5,289,579-5,303,975)×1
33.	5л	ЗПРР, эпилепсия с комплексными парциальными приступами, миопатический синдром; косоглазие, астигматизм, амблиопия средней степени левого глаза, киста шеи, гепатоспленомегалия, дисфункция билиарного тракта.	46,XX,1p1qh-,9p1qh arr 1p22.1(93,316,410-93,322,765)×1,3p26.3(2,275,039-2,285,975)×3,7p13(44,083,215-44,093,143)×3,7q21.2(92,351,041-92,355,225)×1,9q34.12(133,705,999-133,713,641)×3,10q24.2(99,962,272-100,011,410)×3,12q24.31(122,258,735-122,406,804)×1,18q21.2(48,571,103-48,579,791)×3
34.	бл бм	ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия; МАР: гипертелоризм глазных щелей, сглаженный фильтр, гемангиомы, низкорасположенные ушные раковины, широкий межзубный промежуток, гипоплазия нижней челюсти, маленькие стопы, III палец стопы под остальными.	46,XY,15pss arr 2q32.1(183,052,055-183,058,644)×1,16q23.3(82,964,786-83,090,227)×1,18q12.1(29,638,596-29,677,371)×3 arr 3p25.3p14.3(11,245,751-54,514,087)×2hms
35.	5л бм	ЗПМР, эпилепсия; МАР: тонкие редкие волосы, узкое лицо, гипотелоризм глазных щелей, увеличение средней части лица, ретрогнатия, диспластичные ушные раковины, мелкие дистрофичные зубы, брахидактилия, тонкие ногти, кифоз в грудном отделе.	46,XX,del(6)(q22.??q23.??) arr6q22.1q23.2(117,898,555-131,656,086)×1

Таблица 2 (продолжение)
Continuation of Table 2

1	2	3	4
36.	8л	ЗПРР, эпилепсия; МАР: антимонголоидный разрез глазных щелей, низко расположенные диспластичные ушные раковины, конусовидные тонкие пальцы; воронкообразная деформация грудной клетки, водянка яичка, паховая	46,XY arr1p21.3(94,958,377-95,000,738)×3, 3q23(142,106,620-142,222,791)×1, 11q13.1(63,643,710-63,964,054)×3, 16q24.3(89,869,394-89,913,583)×1,
37.		грыжа, плоскостопие; вялая осанка, дисфункция синусового узла, удвоение чашечно-лоханочной системы справа, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.	19q12q13.11(29,373,242-34,341,260)×1~2
38.	4г	ЗПРР, эпилептическая активность; МАР: увеличенные ушные раковины, эпикант, эпителиальный копчиковый ход, водянка яичка.	46,XY,9ph arr Xq21.1(76,948,923-76,950,342)×0, 2p12(79,374,175-79,403,832)×3,3q26.33(179,300,152-179,304,572)×4
39.	1г 2м	ЗПМР, задержка темпов физического развития, эпилептическая активность, макроцефалия.	46,XX arr 8p23.1(11,633,545-11,641,794)×1
40.	4г	ЗПРР, эпилептическая активность, детский аутизм, перинатальная энцефалопатия, кардиопатия.	46,XY,9qh+ arrXp11.4(38,256,887-38,263,437)×2,Xq27.3(147,011,701-147,016,383)×2,1p21.1(103,458,822-103,461,438)×1,16q23.2(81,263,390-81,290,631)×1
41.	1г 6м	ЗПМР, ГЗПРР, эпилепсия, микроцефалия; МАР: низкий рост волос на лбу, правая глазная щель меньше левой, тонкие ноздри, короткая шея, отечность кистей стоп, арахнодактилия, гипоплазия IV пальцев стоп; врожденный порок сердца, выраженное отставание костного возраста.	46,XX arr 17p13.2p12(4,105,058-11,737,149)×2~3, 17p13.2p13.1(6,289,567-7,158,485)×4, 17p13.1(7,172,807-7,637,091)×3 arr 17p13.3p13.2(18,900-6,295,959)×2hms
42.	4г 6м	ЗПРР, эпилептическая активность, краниофациальные микроаномалии, умеренная микрокrania, гримаса улыбки, тремор, нарушение координации движений при ходьбе.	46,XX arr 1p13.2(113,466,925-113,472,512)×1, 12p12.2(20,863,497-20,870,265)×1 arr 7q21.3(92,991,369-94,032,285)×2hms
43.	8л 6м	ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, аномалии поведения, синдром дефицита внимания и гиперактивности.	46,XY,хромосомная нестабильность arr 4q34.3(178,294,730-179,406,932)×3, 22q11.1q11.22(16,888,899-23,410,418)×2~3,22q11.21(18,979,345-21,465,659)×3
44.	6м	ЗПМР, эпилепсия, микроцефалия, пахигирия; МАР: высокий рост волос на висках, аркообразные брови, экзофтальм, широкая уплощенная переносица, развернутые вперед ноздри, крупные ушные мочки с наличием складок, удлинённый фильтр с тонкой верхней губой, макроглоссия, микрогения, широкая грудная клетка, множественные соски, непропорционально длинные пальцы кистей; омфалоцеле.	46,XY arr 11q22.3(103,191,406-103,201,420)×1

Таблица 2 (продолжение)
Continuation of Table 2

1	2	3	4
45.	4г 6м	ЗПМР, ЗПРР, эпилептическая активность, гидроцефалия, истончение мозолистого тела; МАР: брахицефалия, большой язык, низкорасположенные ушные раковины, конусовидные пальцы, небольшие кисти и стопы; утолщение межжелудочковой перегородки, увеличение печени и утолщение паренхимы почек, киста в правой почке.	46,XX arrXq27.3(147,014,625-147,020,537)×3, 17p11.2(19,189,123-19,318,214)×3 arr6q25.3q26(160,271,391- 161,334,562)×2hmsz
46.	6л	ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, микроцефалия; множественные МАР.	46,XX arr15q22.2(62,946,541-62,957,097)×1, 15q26.3(100,559,988-100,813,840)×3
47.	2г 6м	ГЗПМР, эпилептическая активность, выраженная мышечная гипотония, маленькие кисти и стопы, мелкие черты лица, низкое гармоничное физическое развитие.	46,XY,9pqh arr7q22.1(101,896,751-101,910,500)×1, 12p13.31(7,974,128- 8,134,669)×3,17q21.1(38,360,616- 38,393,985)×1
48.	5л	ЗПМ и физического развития, эпилепсия, гидроцефалия, микроцефалия; МАР: выступающий срединный шов на лбу, удлинённая форма лица, помутнение роговицы, готическое небо, длинные пальцы, эпителиальный копчиковый ход; недостаточность митрального клапана, деформация скелета, нефрокальциноз.	46,XY arr8q12.2(61,771,786-61,785,244)×1, 9p24.3p24.2(203,861-2,593,900)×2~3, 9p24.3(203,861-823,845)×3 arr7q21.3(94,054,193-95,457,160)×2hmsz
49.	4г	ЗПМР, эпилепсия; МАР: узкое удлинённое лицо, тонкий нос, гипоплазия крыльев носа, сглаженный выступающий фильтр, поперечная складка на обеих ладонях, III палец стоп расположен под остальными; дефект межжелудочковой перегородки, гипоспадия.	46,XY arr9p24.3p23(203,861-10,069,331)×1, 11q12.1(58,389,586-58,669,421)×3
50.	7л	ГЗПМР, эпилепсия, спастический тетрапарез, частичная атрофия зрительного нерва; косоглазие, открытое овальное окно, дисфункция билиарного тракта, спленомегалия, лейкоцистоз с гипомиелинизацией, уменьшение объёма правой почки.	46,XY,1qh- arrXp21.1(32,358,540-32,361,984)×0, 9p23(9,925,017- 9,943,289)×1,10q26.3(133,764,903- 133,784,311)×4
51.	6л	ЗПРР, эпилепсия, аутистическое поведение, гиперметропия, косоглазие, укорочение правой ноги, вальгусная установка коленных суставов, плоско-вальгусные стопы; ВПР: пролапс митрального клапана, дисфункция билиарного тракта и желчного пузыря, спленомегалия, аномалии органов мочевой системы: полное удвоение правой почки; избыточная масса тела.	46,XX arr8q12.1(56,790,370-56,803,701)×1, 12p13.31(7,884,534-8,334,884)×3, 22q11.1q11.23(16,888,899- 23,535,339)×2~3,22q11.21(18,916,842- 21,465,659)×3
52.	6л	ЗПР и физического развития, эпилепсия, аутистическое поведение, микроцефалия; МАР: высокий рост волос на лбу, широкие брови, короткие глазные щели, эпикант, широкая переносица, вздёрнутый нос, деформация ушных раковин – «ухо сатира», два язычка, широкий	46,XX arrXq27.3(147,020,297- 147,029,749)×3,7p22.3p21.2(43,360- 13,844,135)×3,13q33.3q34(107,589,260- 115,107,733)×1

Таблица 2 (продолжение)
Continuation of Table 2

1	2	3	4
		рот, морщинистая кожа на ладонях, вальгусная установка нижних конечностей, плоско-вальгусные стопы; ВПС: открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки; сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника.	
53.	3г	ЗПМР, ЗПРР, эпилептическая активность, микроцефалия; МАР: эпикант, оттопыренные ушные раковины, широкая переносица.	46,XX arr 4q21.21(79,314,480-79,325,619)×4, 7q32.3(131,239,532-131,244,778)×1
54.	2г	ЗПРР, эпилепсия, микроцефалия; МАР: плоское лицо, высокий лоб, гипотелоризм, аркообразное небо, короткая шея; шаткая походка.	46,XY,del(15)(q11.2q1?3), хромосомная нестабильность arr 4q13.3(74,851,231-74,860,844)×1, 15q11.2q13.1(23,290,862-28,561,671)×1
55.	2г	ЗПРР, эпилептическая активность; МАР: уплощённые черты лица, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, низко расположенные ушные раковины, седловидный нос, вывернутые ноздри, полные щеки, широкий фильтр, арковидное небо, короткая шея, гипертелоризм сосков, конусовидные фаланги пальцев верхних и нижних конечностей.	46,XY arr Yq11.23(27,014,284-27,431,088)×0, 11p12(43,353,826-43,356,962)×4, 15q21.1(49,071,232-49,091,043)×1
56.	2г 11м	ЗПМР, ЗПРР, эпилептическая активность, микроцефалия, вальгусная установка коленных суставов, плоско-вальгусные стопы; миопатический синдром, дефект межпредсердной перегородки, недостаточность митрального клапана, добавочная верхняя полая вена, спленомегалия, дисфункция билиарного тракта на фоне аномалии формы желчного пузыря.	46,XY arrXp11.23(49,043,379-49,048,989)×2, 5q33.1(151,777,900-151,788,225)×1 arr (1p36.31p36.21(6,230,148-12,921,110), 15q12(25,839,499-27,110,902))×2hms
57.	4м	ЗПМР, ЗПРР, задержка физического развития, эпилептическая энцефалопатия, гипоплазия мозолистого тела; МАР: удлинённая форма черепа, маленькие кисти и стопы, двусторонняя пахово-мошоночная грыжа.	46,XYqh,13ph- arr 22q13.33(51,103,691-51,121,147)×3
58.	3г	ЗПРР, судороги, аутизм, высокорослость, ожирение; МАР: длинные ресницы, поперечная складка подбородка, гипертелоризм сосков, лейконихии.	46,XY arr8p21.3(22,005,702-22,019,897)×1,10q25.1(106,057,452-106,061,254)×1 arr12q21.31(85,232,075-89,341,500)×2hms
59.	1г 2м	ЗПМР, фокальная эпилепсия, брахицефалия, расширение ликворных пространств.	46,XX arrXq22.1(99,903,976-99,906,086)×3,1p36.32(2,579,327-3,202,884)×3,4q31.3(151,668,145-152,071,599)×3,16p11.2(29,567,295-30,178,406)×1 arr7q32.1q32.3(129,136,682-130,667,121)×2hms

Таблица 2 (окончание)
End of Table 2

1	2	3	4
60.	5л	ЗПМР, ЗПРР, эпилепсия, микроцефалия, уменьшение всех структур мозжечка, центральный тетрапарез, атаксия, дизартрия.	46,XX arrXp22.3p22.2(5,646,311-9,654,941)×2~3, Xp11.22(50,342,537-54,684,198)×2~3, Xq12q13.1(67,370,273-70,785,795)×2~3, Xq26.2q27.1(132,594,088-139,777,698)×2~3, Xq27.3(147,020,286-147,028,536)×3, Xq27.3q28(147,086,834-149,806,389)×2~3, 4q21.22(83,917,452-83,944,060)×1 arr2p23.2p22.3(29,286,669-36,113,679), 5p12p11(42,987,843-46,383,335), 7p22.1p21.1(6,166,946-16,754,538), 11q13.4q14.1(70,439,838-80,885,622), 12p13.2p12.2(10,233,651-20,858,285), 12q21.2q23.1(76,466,702-96,441,795), 16p11.2p11.1(31,554,868-35,220,544), 17q22q23.2(56,012,009-59,392,064))×2hms
61.	3г	ГЗПРР, задержка роста, эпилепсия, аутистические черты поведения, остеопороз, пролапс трикуспидального клапана с регургитацией, билиарная дисфункция, гепатоспленомегалия, увеличение почек.	46,XY, 14pss, хромосомная нестабильность arr 15q15.1(42,211,270-42,222,390)×1 arr7q21.3(93,404,812-94,565,122)×2hms
62.	4г	ЗПМР, ЗПР и физического развития, эпилепсия; МАР: широкий и выступающий вперед лоб, укороченные и миндалевидные глазные щели, микрогения, диспластичное телосложение.	46,XX arrXq27.3(147,020,741-147,062,687)×3, Xq28(147,555,570-147,603,990)×3, Xq28(153,358,030-153,368,387)×1, 2q24.3(167, 139,434-167,171,203)×1, 3p26.2(3,191,479-3,192,069)×1, 5p13.2(37,004,348-37,038,206)×3, 11q22.3(108,139,134-108,140,533)×1, 11q22.3(108,140,627-108,153,794)×3, 11q22.3(108,217,662-108,225,531)×1, 15q11.2(23,867,592-23,902,619)×1, 16q24.3(89,885,529-90,009,063)×3, 17p13.3(2,564,675-2,578,079)×3, 19p13.11(19,299,930-19,346,473)×3 arr15q11.2(24,382,442-25,575,671)×2hms

При цитогенетическом исследовании 61 ребенка с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией численные и структурные аномалии хромосом были выявлены у 5-ти (8%) пациентов: «дополнительная» маркерная хромосома -47,XX,+mar,13pss (случай

№10 в таблице 2); «дополнительный» материал на хромосоме 3 –кариотип 46,XX,add(3)(p26),1qh+,21ps+ (случай №26); перестроенная хромосома 11 в виде инсерции с инверсией предположительно «дополнительного» материала – 46,XX,der(11)?add(11)(p13)ins(11)(p13q21q

23.3) (случай №30); делеция длинного плеча хромосомы 6 – 46,XX,del(6)(q22.2q23.3) (случай №35); делеция длинного плеча хромосомы 15 – 46,XY,del(15)(q11.2q13) (случай №53). Кроме того, у 7 пациентов (11%) была выявлена хромосомная нестабильность (№2, №4, №8, №12, №42, №53, №60), а в 21 случае (34%) – хромосомные варианты (изменения в гетерохроматиновых районах хромосом)(№3, №4, №8, №10, №11, №15, №18-20, №23, №26, №27, №32-34, №37, №39, №46, №49, №56, №60). Причем, у одного ребёнка хромосомная аномалия сочеталась с хромосомной нестабильностью (№53) и у двух – с хромосомными вариантами (№10, №26). У 3х детей хромосомная нестабильность была в сочетании с хромосомными вариантами (№4, №8, №60). В остальных случаях (56%) был выявлен нормальный кариотип.

После проведения молекулярного кариотипирования у 61 ребёнка было выявлено 192 аномалии генома с патогенным или вероятно патогенным эффектом на основании сравнения баз данных DGV, BioGPS, GenAtlas, KEGG и собственной базы данных лаборатории: у 20 детей (33%) – крупные аномалии (от 500 тысяч пн и более), у 29 детей (47%) – вариации числа копий последовательности ДНК (CNV), у 12 – инtragenные перестройки (20%). Кроме того, выявлено 23 участка сегментной потери гетерозиготности (уни-парентальная дисомия) у 15 (25%) детей. При этом сочетанные аномалии генома наблюдались у 53 (87%) детей, а у 8 (13%) детей было выявлено по 1 аномалии генома. Среди CNV были обнаружены дубликации, делеции, мозаичные дубликации и делеции, трипликации.

Наиболее часто встречались аномалии генома, затрагивающие хромосому X. Так, обнаружено 30 из 192 (15,6%) геномных аномалий хромосомы Xс патогенным или вероятно патогенным эффектом у 17 детей (28%) из 61 ребёнка с недифференцированной формой умственной отсталости и эпилепсией. Среди геномных аномалий выявлены делеции, регулярные и мо-

заичные дубликации, трипликации. По хромосоме Y обнаружено 6 (3,1%) делеций и дубликаций у 5 детей (8%).

По хромосомам 1 и 2 обнаружено по 8 (4,2%) геномных аномалий в каждой из этих хромосом у 8 детей (13%). Среди них были делеции, дубликации и трипликации. Аномалии хромосомы 3 встречались у 10 детей (16%), включая делеции, дубликации и трипликации, выявлено 10 (5,2%) геномных аномалий.

В хромосомах 4 и 5 обнаружено по 5 (2,6%) геномных аномалий в каждой из этих хромосом у 5 детей (8%), среди них делеции, дубликации и трипликации по хромосоме 4, а по хромосоме 5 только делеции и дубликации.

По хромосоме 6 – 4 (2,1%) аномалий были обнаружены у 4 детей (6%), среди них три делеции и одна дубликация; по хромосоме 7 – 10 (5,2%) геномных аномалий у 10 детей (16%), среди них делеции, дубликации и трипликации; по хромосоме 8 – 10 (5,2%) аномалий у 8 (13%) детей, среди них делеции, дубликации и трипликации; по хромосоме 9 – 10 (5,2%) геномных аномалий у 7 (11%) детей, среди них делеции, регулярные и мозаичные дубликации и трипликации; по хромосоме 10 – 9 (4,7%) аномалий у 8 (13%) детей, среди них одна делеция, дубликации и трипликации; по хромосоме 11 – 11 (5,7%) геномных аномалий у 10 (16%) детей, среди них делеции, дубликации и трипликации; по хромосоме 12 – 8 (4,2%) аномалий у 8 (13%) детей, среди них делеции и дубликации.

По хромосоме 13 обнаружены 4 (2,1%) аномалии генома у 4 (7%) детей, среди них три делеции и одна трипликация; по хромосоме 14 наблюдались две делеции (1%) у двух детей (3%); по хромосоме 15 выявлено 10 (5,2%) геномных аномалий у 9 (14%) детей, среди них делеции и дубликации.

По хромосоме 16 обнаружено 10 (5,2%) аномалий генома у 8 (13%) детей, среди них делеции и дубликации; по хромосоме 17 – 15 (8%) аномалий генома у 12 (20%) детей, среди них делеции, регу-

лярные и мозаичные дупликации, трипликация; по хромосоме 18 выявлены 2 (1%) дупликации у 2 (3%) детей.

По хромосоме 19 выявлено 9 (4,7%) аномалий у 9 (15%) детей, среди них делеции и дупликации. По хромосомам 20 и 21 геномных аномалий обнаружено не было. По хромосоме 22 наблюдалось 6 (3%) геномных аномалий у 4 (7%) детей, среди них регулярные и мозаичные дупликации.

Анализируя геномные аномалии, следует отметить, что наиболее часто они обнаружены в хромосоме X – в 15,6% и аутосомах 17 и 11, в 7,8% и 5,7%, соответственно. Меньше всего геномных аномалий выявлено по хромосомам 14 и 18 (по 1%). Как уже говорилось выше, по хромосомам 20 и 21 геномных аномалий обнаружено не было.

Следует отметить, что в представленной группе из 61 ребенка с недиффе-

ренцированной формой умственной отсталости и эпилепсией среди 192 геномных аномалий было выявлено 97 делеций, что составило 50,5%, 71 дупликация (37%), 15 трипликаций (7,8%) и 9 (4,7%) мозаичных геномных нарушений, как правило, совместно с регулярными перестройками. В группе исследуемых детей мозаицизм выявлен по хромосомам 9,17,22 и X. Чаше всего мозаицизм обнаружен в хромосоме X (5 из 9 случаев), по хромосоме 22 – в двух случаях. Следует отметить, что с разработкой современных геномных технологий проблема мозаицизма интенсивно развивается многими лабораториями мира [14, 15, 16].

Примечательно, что в 9 (15%) случаях у детей были выявлены хромосомные (микроделеционные и микродупликационные) синдромы (рис. 2).



Рис. 2. Частота микроделеционных/микродупликационных синдромов среди детей с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией (n=61)

Fig. 2. The frequency of microdeletion/microduplication syndromes among children with undifferentiated forms of mental retardation and epilepsy (n = 61)

Выявленные микроделеционные и микродупликационные синдромы не были идентифицированы при клинико-генетическом обследовании. Возможно, это связано с наличием других различных

сочетанных аномалий генома (CNVs), а не только с нарушениями в критических локусах, ассоциированных с конкретным синдромом (№10, №13, №20, №30, №42, №44, №50, №53, №61). Следует отметить,

что даже при наиболее часто встречающихся микроделеционных/микродупликационных синдромах, затрагивающих соответствующие области генома, вклад отдельных генов с другой локализацией в формирование патологических фенотипических проявлений изучается крайне редко, и может быть различен в связи с определёнными повреждениями других участков генома. Среди обнаруженных синдромов были микроделеции в участке 2q24.3, синдромы Ангельмана (15q11.2-q13), Кулена-Де Вриза (17q21.31) – по 2 случая, а также микродупликации – синдром Потюки-Лапски (17p11.2p13.3) и велокардиофациальный синдром (22q11.2) – по 2 случая. Причем, в одном случае наблюдалось сочетание синдрома микроделеции 2q24.3 с синдромом Ангельмана.

Известно, что использование биоинформатических методов является необходимым при интерпретации полученных с помощью молекулярного кариотипирования данных для определения молекулярных механизмов заболеваний. Одним из биоинформатических подходов к идентификации патогенности геномных перестроек и ассоциации вариабельности последовательности ДНК (CNV) с определёнными фенотипическими признаками, является приоритизация генов-кандидатов [10-13]. Поскольку функциональные характеристики генов являются относительно постоянными параметрами, совокупность выявленных данных относительно изменений числа их копий может быть использована для оценки последствий геномных и хромосомных (геномных) мутаций у детей с недифференцированными формами умственной отсталости, ВПР и/или МАР и эпилепсией (эпилептической активностью) и, возможно, в дальнейшем позволит осуществить прогнозирование и коррекцию клинических проявлений у ребёнка.

В исследуемой группе из 61 ребёнка при применении оригинального биоинформатического анализа с использованием электронных ресурсов DGV, BioGPS, GenAtlas, KEGG, OMIM и собственной базы данных лаборатории выявлено большое

число генов (более 800), среди которых из повторяющихся генов были следующие: чаще всего наблюдался ген *FMR1* [OMIM:309550], ассоциированный с умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X, при которой часто выявляют эпилепсию (эпилептическую активность); затем гены *DAZ2* [OMIM:400026], *DAZ3* [OMIM:400027] в участке [Yq11.223Yq11.23](#) (4 делеции и 2 дупликации), при этом данные делеции затронули locus, расположенный в критическом участке хромосомы Y, потери которого ассоциируют с умственной отсталостью и аутизмом [7], делеции и дупликации в данном локусе также ассоциированы с мужским бесплодием (азооспермией и/или олигоспермией) [17, 18]. Обнаружен также ген *BTRC*, связанный с передачей сигналов (бета-трандуцированный белок) [OMIM:603482], в участке 10q24.32. Этот ген вовлечен в 7 геномных сетей (базы данных KEGG), один из них – сигнальный путь циркадного ритма (circadian rhythm), который связан с эпилептическими проявлениями, поскольку ритмические паттерны в эпилептической активности и возникновении приступов ассоциированы с циркадными колебаниями в возбуждающем и тормозном равновесии. Так, было показано, что гены *BMAL1* и *CLOCK*, входящие в циркадный сигнальный путь, влияют на порог возбудимости нейронов головного мозга и возникновения судорог [19].

Среди повторяющихся генов были гены, ранее связанные как с умственной отсталостью, так и эпилепсией: ген *AFB2* (*FMR2*) [OMIM:300806] – в участке Xq28. Вариации числа копий последовательности ДНК данного гена ассоциированы с X-сцепленной умственной отсталостью *FRAXE* [OMIM:309548]. Ген *SLC1A1* [OMIM:133550] локализован в участке 9p24.2 и кодирует белок, который играет значимую роль в транспортировке глутамата через плазматические мембраны, а также ассоциирован с различными заболеваниями головного мозга, в том числе и с шизофренией [OMIM:615232]. Обнаруже-

ны также гены *SCN2A* [OMIM:182390] и *SCN3A* [OMIM:182391], локализованные в участке 2q24.3 и кодирующие один из белков натриевого канала; нарушения в данных генах ассоциированы с эпилептическими приступами [20]. Ген *NECAP1* [OMIM:615833] был выявлен в хромосомном участке 12p13.31, нарушения в этом гене ведет к ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии [21]; ген *GABRB3* [OMIM:137192], локализованный в участке 15q11.2q12 [OMIM:612269], ответственен также за раннюю инфантильную эпилептическую энцефалопатию. Ген *SHANK3* [OMIM:606230] локализован в участке 22q13.33: при этом, белок ассоциирован с рецепторами нейротрансмиттеров ионных каналов и с сигнальными путями, связанными с G-белком. Описываются случаи, когда мутации гена *SHANK3* вызывают нарушения развития и эпилепсию [22]. Причем, часто гены локализованы в одних и тех же участках с геномными аномалиями и расположены относительно «близко» друг от друга, как например ген *UBE3A* [OMIM:601623], ассоциированный с синдромом Ангельмана, и ген *GABRB3* [OMIM:137192], ассоциированный с ранней инфантильной эпилептической энцефалопатией, локализованы в участке 15q11.2q12 [OMIM:612269].

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что часто повторяющиеся гены (*FMRI*, *DAZ2* и *DAZ3*), обнаруженные в нашем исследовании, связаны с такими клиническими проявлениями, как умственная отсталость с аутистическими расстройствами, ВПР и/или МАР. Гены *DAZ2* и *DAZ3* локализованы в хромосоме Y и связаны также с азооспермией и олигоспермией. Следует отметить, что ген *BTRC* связан непосредственно с эпилептической активностью.

Таким образом, исходя из полученных результатов, вариабельность полученных клинических и молекулярно-цитогенетических данных не позволяет пока провести корректные сопоставления патологической значимости геномных нарушений в ассоциации с недифференци-

рованными формами умственной отсталости и эпилепсии. Тем не менее, подобные исследования следует продолжать с целью накопления материала по геномным перестройкам в каждом конкретном случае (персонифицированная геномика). Совместное использование методов, направленных на исследование индивидуальных и межклеточных вариаций генома в сочетании с оригинальным биоинформатическим анализом, определяет патогенетическое значение вариаций генома и основную причину многих фенотипических проявлений (таблица 2).

Заключение. Полученные нами данные обследования 61 ребенка с недифференцированными формами умственной отсталости и эпилепсией, ВПР и/или МАР выявили различные аномалии генома, в том числе вариации числа копий последовательности ДНК (CNVs), что позволило предположить роль этих геномных аномалий в клинических проявлениях (таблица 2). При цитогенетическом исследовании обнаружены численные и структурные аномалии хромосом в 8% случаев.

При молекулярном кариотипировании у 61 ребенка выявлено 192 аномалии генома с патогенным или вероятно патогенным эффектом. При этом сочетанные аномалии генома наблюдались в 87% случаев и только у 13% детей было выявлено по одной аномалии генома. Среди 192 геномных аномалий было выявлено в 50,5% делеции, 37% дупликации, 7,8% трипликации и 4,7% мозаичные геномные нарушения, как правило, совместно с регулярными перестройками. Геномные аномалии, обнаруженные в процессе исследования, встречались по всем хромосомам, кроме хромосом 20 и 21.

При применении оригинального биоинформатического анализа, используя приоритизацию генов, определено более 800 генов, среди них из повторяющихся генов были следующие: ген *FMRI* [OMIM:309550], ассоциированный с умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X; затем гены *DAZ2* [OMIM:400026] и *DAZ3* [OMIM:400027].

Особо следует отметить выявленный ген *BTRC* [OMIM:603482], непосредственно связанный с эпилепсией. Реже выявлены гены *AFF2 (FMR2)* [OMIM:300806], *SLCIA1* [OMIM:133550], *SCN2A* [OMIM:182390], *SCN3A* [OMIM:182391], *GABRB3* [OMIM:137192], *NECAP1* [OMIM:615833], *SHANK3* [OMIM:606230]. Вариабельность полученных данных и число обследованных детей не позволяют провести корректные корреляции патологической значимости геномных нарушений в плане недифференцированных форм умственной отсталости и эпилепсии. Однако результаты работы показывают, что подобные исследования следуют проводить с целью накопления результатов по полногеномному анализу при умственной отсталости и эпилепсии. Более того, предыдущие исследования генетических синдромов с различными формами эпилепсии (например, синдром Ретта), а также умственной отсталости и аутистических расстройств в сочетании с эпилептиформными проявлениями показали, что поиск молекулярных механизмов соответствующей патологии головного мозга имеет наибольший смысл именно в «полногеномном» контексте [23, 24, 25].

Накопление данных по генетическим исследованиям – совместное использование цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и углублённых биоинформатических технологий для идентификации индивидуальных и межклеточных вариаций генома с анализом клинических проявлений – позволит определить механизм заболевания в каждом отдельном случае (персонализированная геномика) и выявить возможные корреляции у детей с идиопатическими формами умственной отсталости и эпилепсией.

Следует отметить, что биоинформатические методы необходимы для интерпретации данных, полученных с помощью молекулярного кариотипирования, одним из подходов которого к идентификации патогенности геномных перестроек является приоритизация генов. Данные относи-

тельно изменений числа копий последовательности ДНК в дальнейшем можно использовать для оценки фенотипических последствий генных и хромосомных (геномных) мутаций у детей с идиопатическими формами умственной отсталости и эпилепсии. Полученные нами результаты и проведённый анализ может указывать на целесообразность и продолжение исследований, направленных на изучение недифференцированной умственной отсталости и эпилепсии.

Информация о финансировании

Работа была частично поддержана грантом РФФИ и CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) в рамках научного проекта № 18-515-34005, частично Госзаданием Минздрава России № АААА-А18-118051590122-7, а также частично Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6.

Financial support

The research was partially supported by RFBR and CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) according to the research project No. 18-515-34005, partially it was supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment # АААА-А18-118051590122-7, and also by the Government Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Assignment # АААА-А19-119040490101-6.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ворсанова СГ, Юров ИЮ, Куринная ОС, и др. Недифференцированные формы умственной отсталости у детей: цитогенетические и молекулярно-цитогенетические аспекты. М.: Издательский дом академии естествознания; 2017.

2. Левченко ОА, Лавров АВ. Массовое параллельное секвенирование в молекулярно-генетической диагностике умственной отсталости. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12):65-71. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812165>
3. Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *European Journal of Human Genetics*. 2006;14(6):701-713. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201994>
4. Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW, et al. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellectual and Developmental Disabilities*. 2011;49(2):59-85. DOI: <https://doi.org/10.1352/1934-9556-49.2.59>
5. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLOS Genetics*. 2010;6:e1000962. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000962>
6. Ворсанова СГ, Юров ЮБ, Демидова ИА, и др. Биомаркеры неонкологических болезней мозга, обусловленных хромосомной нестабильностью, у детей. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):8-18. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-2>
7. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinna OS, et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Molecular Cytogenetics*. 2012;5(1):46. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-46>
8. Юров ИЮ, Ворсанова СГ, Саприна ЕА, и др. Выявление генов-кандидатов аутизма, основанное на молекулярно-цитогенетическом и *in silico* анализах геномной организации хромосомных участков, вовлечённых в несбалансированные перестройки. *Генетика*. 2010; 46(10):1348-1351.
9. Schaefer GB, Starr L, Pickering D, et al. Array comparative genomic hybridization findings in a cohort referred for an autism evaluation. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(12):1498-1503. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073810370479>
10. Юров ИЮ, Ворсанова СГ, Зеленова МА, и др. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций. *Фундаментальные исследования*. 2015;2:4209-4214.
11. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7(1):98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>
12. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Network-based classification of molecular cytogenetic data. *Current Bioinformatics*. 2017;12(1):27-33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>
13. Зеленова МА, Ворсанова СГ, Юров ЮБ, и др. Приоритизация процессов-кандидатов при умственной отсталости и аутизме на основе данных молекулярного картирования о вариациях числа копий последовательностей ДНК. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;3:100-104. DOI: <https://appliedresearch.ru/ru/article/view?id=12157>
14. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. *Current Bioinformatics*. 2017;12(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>
15. Vorsanova SG, Zelenova MA, Yurov YB, et al. Behavioral variability and somatic mosaicism: a cytogenomic hypothesis. *Current Genomics*. 2018;19(3):158-162. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170719165339>
16. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY, et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44:521-525. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049312>
17. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, et al. The AZF region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nature Genetics*. 2001;29(3):279-286. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.20757>
18. Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *American Journal of Human Genetics*. 2002;71(4):906-922. DOI: <https://doi.org/10.1086/342928>

19. Khan S, Nobili L, Khatami R, et al. Circadian rhythm and epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2018;17(12):1098-1108. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30335-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30335-1)

20. Okumura F, Yamamoto T, Kurahashi H, et al. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *Journal of Pediatric Epilepsy*. 2015;04(01):008-016. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554786>

21. Alazami AM, Hijazi H, Kentab AY, et al. *NECAP1* loss of function leads to a severe infantile epileptic encephalopathy. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51:224-228. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102030>

22. Holder Jr JL, Quach MM. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to *SHANK3* loss of function mutations. *Epilepsia*. 2016;57(10):1651-1659. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13506>

23. Vorsanova SG, Iourov IY, Yurov YB. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. *Journal of Pediatric Neurology*. 2004;2(4):179-190. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557218>

24. Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov IY, et al. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2010;40(7):745-756. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9321-5>

25. Hoischen A, Krumm N, Eichler EE. Prioritization of neurodevelopmental disease genes by discovery of new mutations. *Nature Neuroscience*. 2014;17(6):764-772. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3703>

References

1. Vorsanova SG, Iourov IY, Kurinnaya OS, et al. Undifferentiated forms of mental retardation in children: cytogenetic and molecular cytogenetic aspects. M.: Publishing House of the Academy of Natural Sciences; 2017. Russian.

2. Levchenko OA, Lavrov AV. Massive parallel sequencing for molecular-genetic diagnosis of mental retardation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2018;118(12):65-71. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812165>

3. Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *European Journal of Human Genetics*.

2006;14(6):701-713.

DOI:

<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201994>

4. Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW, et al. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellectual and Developmental Disabilities*. 2011;49(2):59-85. DOI: <https://doi.org/10.1352/1934-9556-49.2.59>

5. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLOS Genetics*. 2010;6:e1000962. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000962>

6. Vorsanova SG, Yurov YuB, Demidova IA, et al. Biomarkers of non-oncological brain diseases caused by chromosomal instability in children. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):8-17. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-2>

7. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Molecular Cytogenetics*. 2012;5(1):46. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-46>

8. Iourov IY, Vorsanova SG, Saprina EA, et al. Identification of candidate genes of autism on the basis of molecular cytogenetic and *in silico* studies of the genome organization of chromosomal regions involved in unbalanced rearrangements. *Russian Journal of Genetics*. 2010;46(10):1190-1193. Russian.

9. Schaefer GB, Starr L, Pickering D, et al. Array comparative genomic hybridization findings in a cohort referred for an autism evaluation. *Journal of Child Neurology*. 2010;25(12):1498-1503. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073810370479>

10. Iourov IY, Vorsanova SG, Zelenjva MA, et al. Bioinformatic technology accessing functional consequences of genomic variation. *Fundamental research*. 2015;(2):4209-4214. Russian.

11. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7(1):98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>

12. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Network-based classification of molecular cytogenetic data. *Current Bioinformatics*.

2017;12(1):27-33. DOI:
<https://doi.org/10.2174/1574893611666160606165119>

13.Zelenova MA, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. Prioritization of candidate processes in intellectual disability and autism using molecular karyotyping. International journal of applied and fundamental research. 2018;(3):100-104. Russian. DOI: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12157>

14.Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. Current Bioinformatics. 2017;12(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574893611666160606164849>

15.Vorsanova SG, Zelenova MA, Yurov YB, et al. Behavioral variability and somatic mosaicism: a cytogenomic hypothesis. Current Genomics. 2018;19(3):158-162. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170719165339>

16.Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY, et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. Journal of Medical Genetics. 2007;44:521-525. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049312>

17.Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, et al. The AZF region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. Nature Genetics. 2001;29(3):279-286. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.20757>

18.Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. American Journal of Human Genetics. 2002;71(4):906-922. DOI: <https://doi.org/10.1086/342928>

19.Khan S, Nobili L, Khatami R, et al. Circadian rhythm and epilepsy. The Lancet Neurology. 2018;17(12):1098-1108. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30335-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30335-1)

20.Okumura F, Yamamoto T, Kurahashi H, et al. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. Journal of Pediatric Epilepsy. 2015;04(01):008-016. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554786>

21.Alazami AM, Hijazi H, Kentab AY, et al. *NECAP1* loss of function leads to a severe infantile epileptic encephalopathy. Journal of Medical Genetics. 2014;51:224-228. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102030>

22.Holder JrJL, Quach MM. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to *SHANK3* loss of function mutations. Epilepsia. 2016;57(10):1651-1659. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13506>

23.Vorsanova SG, Iourov IY, Yurov YB. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. Journal of Pediatric Neurology. 2004;2(4):179-190. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557218>

24.Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov IY, et al. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2010;40(7):745-756. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9321-5>

25.Hoischen A, Krumm N, Eichler EE. Prioritization of neurodevelopmental disease genes by discovery of new mutations. Nature Neuroscience. 2014;17(6):764-772. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3703>

Список сокращений

ВПР – врождённые пороки развития
ГЗПМР – грубая задержка психомоторного развития
ЗПРР – задержка психоречевого развития
ЗПМР – задержка психомоторного развития
ЗФР – задержка физического развития
МАР – микроаномалии развития
пн – пара нуклеотидов

Статья поступила в редакцию 28.10.2019 г.
Поступила после доработки 08.02.2020 г.
Принята к печати 20.03.2020 г.

Received 28 October 2019

Revised 8 February 2020

Accepted 20 March 2020

Информация об авторах

Ирина Александровна Демидова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психи-

ческого здоровья», E-mail: demidovaia@yandex.ru, ORCID:0000-0002-8143-7604.

Светлана Григорьевна Ворсанова, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», главный научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

Оксана Сергеевна Куринная, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

Кирилл Сергеевич Васин, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: vasin-ks@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2799-3706.

Виктория Юрьевна Воинова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела клинической генетики ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», ведущий научный со-

трудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: vivoiova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

Мария Александровна Зеленова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: maria_zelenova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

Алексей Дмитриевич Колотий, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7672-588X.

Виктор Сергеевич Кравец, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: victorskravets@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6345-3993.

Марина Алексеевна Булатникова, врач-генетик медицинского центра «Покровский» ООО «Покровский банк стволовых клеток»,

E-mail: marinaus3@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9878-156X.

Мария Игоревна Яблонская, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической генетики ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», E-mail: i.yablonsky@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7233-4048.

Василий Олегович Шаронин, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: sharoninvo@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7889-7477.

Юрий Борисович Юров, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующий лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (до 2017 г), главный научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (до 2017 г), ORCID: 0000-0002-9251-2286.

Иван Юрьевич Юров, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», главный научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.

Information about the authors

Irina A. Demidova, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Laboratory «Molec-

ular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: demidovaia@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8143-7604.

Svetlana G. Vorsanova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Principal Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

Oksana S. Kurinnaia, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: kurinnaiaos@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

Kirill S. Vasin, Candidate of Medical Sciences, Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: vasin-ks@rambler.ru, Orcid: 0000-0002-2799-3706.

Victoria Y. Voinova, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher of Department of Clinical Genetics Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

Maria A. Zelenova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: maria_zelenova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

Alexey D. Kolotii, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7672-588X.

Victor S. Kravets, Candidate of Biological Sciences, Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: victorskravets@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6345-3993.

Marina A. Bulatnikova, Geneticist of Medical Center «Pokrovsky» of the Pokrovsky Stem Cells Bank, E-mail: marinaus3@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9878-156X.

Maria I. Yablonskaya, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Department of Clinical Genetics Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, E-mail: i.yablonsky@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7233-4048.

Vasily O. Sharonin, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, E-mail: sharoninvo@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7889-7477.

Yuri B. Yurov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory of Cytogenetics and Genomics of Mental diseases Mental Health Research Center (before 2017), Principal Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University (before 2017), ORCID: 0000-0002-9251-2286.

Ivan Y. Iourov, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Principal Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease» Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Professor of the Medical Genetics Department of Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.