



УДК575:616-053.2

DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-3

С.Г. Ворсанова^{1,2}, О.С. Куринная^{1,2},
Ю.Б. Юров^{1,2}, М.А. Зеленова^{1,2},
Е.С. Кешишян¹, В.Ю. Воинова^{1,2},
И.А. Демидова^{1,2}, И.Ю. Юров^{1,2,3}

Молекулярно-цитогенетическое исследование
детей, родившихся недоношенными:
выявление геномных аномалий

¹ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Российская Федерация

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», ул. Барикадная, д. 2/1, стр.1, г. Москва, 125993, Российская Федерация

Автор для переписки: С.Г. Ворсанова (svorsanova@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: С интенсивным внедрением молекулярно-цитогенетических технологий в медицинскую практику стало возможным выявлять геномные перестройки с недоступным ранее разрешением (молекулярное кариотипирование), в том числе у детей, рождённых недоношенными с малой массой тела. Тем не менее, подобные исследования в этих группах детей практически не проводятся, не показана связь их рождения с различными нарушениями развития и геномными аномалиями. **Цель исследования:** Анализ молекулярно-цитогенетических исследований геномных вариаций в группе детей, родившихся в сроке до 37 недель беременности с малой массой тела и различными нарушениями развития. **Материалы и методы:** Проведены цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования вариаций генома в группе, состоящей из 52 детей, родившихся в сроке от 26 до 37 недель с небольшой массой тела, микроаномалиями (МАР) и пороками развития (ВПР). Оценка результатов проводилась с помощью ранее разработанной биоинформатической технологии, необходимой для корректной интерпретации фенотипических последствий геномных вариаций. **Результаты:** У детей, родившихся недоношенными с ВПР и МАР, а в дальнейшем с задержкой психомоторного развития, в 96,15% случаев выявлены различные нарушения генома, что позволяло предположить роль этих нарушений в клинических проявлениях и возможную их значимость в недоношенности. Обнаружены численные и структурные аномалии хромосом в 11,5% случаев. Мозаичные случаи нарушения генома, которые встречались совместно с регулярными, выявлены в 25%. Делеции и дупликации генома встречались практически в одинаковом числе. По хромосоме X выявлены аномалии в большем числе (30,8%) случаев. Геномные перестройки, включая сочетанные, обнаружены у 19 из 52 (36,5%) пациентов с врожденными пороками сердца, у 7 детей (13,5%) – с расстройствами аутистического спектра, у 8 детей (15,4%) – с эпилепсией (судороги/эпиактивность),

у 10 (19,2%) – с нефрологическими нарушениями. Практически все пациенты при дальнейшем возрастном исследовании были с нарушениями психомоторного развития. **Заключение:** При биоинформатическом анализе с использованием приоритизации генов, у всех исследованных детей было выявлено большое число генов (около 1500), связанных с клинической картиной; среди них часто встречался ген *FMRI* [OMIM:309550]. Вариабельность полученных нами клинических и молекулярных результатов не позволяет провести корректные сопоставления патологической значимости геномных нарушений в плане рождения недоношенных и маловесных детей. Полученные нами данные и проведённый анализ может указывать на целесообразность и продолжение исследований, направленных на решение проблем недоношенности.

Ключевые слова: геномные технологии; недоношенность; молекулярное карิโอ-типирование; нарушение психомоторного развития

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА – *Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba* – в рамках научного проекта № 18-515-34005.

Информация для цитирования: Молекулярно-цитогенетическое исследование детей, родившихся недоношенными: выявление геномных аномалий / С.Г. Ворсанова [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 1. С. 25-51 [Vorsanova SG, Kurinnaia OS, Yurov YB, et al. Molecular cytogenetic study of preterm infants: genomic anomalies detection. Research Results in Biomedicine. 2019;5(1):25-51 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-3

Svetlana G. Vorsanova^{1,2},
Oksana S. Kurinnaia^{1,2},
Yuri B. Yurov^{1,2},
Maria A. Zelenova^{1,2},
Elena S. Keshishian¹,
Victoria Y. Voinova^{1,2},
Irina A. Demidova^{1,2},
Ivan Y. Iourov^{1,2,3}

**Molecular cytogenetic study of preterm infants:
genomic anomalies detection**

¹ Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics,
Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
² Mental Health Research Center,
34 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia
³ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education,
bld. 1, 2/1 Barikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
Corresponding author: Svetlana G. Vorsanova (svorsanova@mail.ru)

Abstract

Background: The intensive implementation of molecular cytogenetic technologies into medical practice has made it possible to detect genomic rearrangements with previously unavailable resolution (molecular karyotyping), including premature and low weight babies. However, such studies in these groups of children have never been carried out, and the relationship of their birth with various developmental disorders and genomic anomalies is yet to be studied. **The aim of the study:** The research objective is to study

a group of children with low birth weight and various developmental disorders, born before 37 weeks of gestation, **Materials and methods:** Cytogenetic and molecular cytogenetic studies of genome variations in the group of 52 children born between 26-37 weeks of gestation with small body weight, facial dysmorphisms and congenital malformations were performed. For correct interpretation of the phenotypic consequences of genomic variations the results were analyzed with the use of the previously described bioinformatic technology. **Results:** 96.15% of premature babies with congenital malformations and facial dysmorphisms, and later demonstrating a psychomotor development delay, were diagnosed with various genomic disorders, therefore suggesting a role of these disorders in clinical manifestations and their possible significance for premature birth. The cytogenetic study revealed numerical and structural chromosome abnormalities in 11.5% of cases. Mosaic genomic abnormalities, co-occurring with regular rearrangements, were found in 25%. Genomic deletions and duplications were found in almost the same proportion. The X chromosome exhibited the largest number of rearrangements (30.8%) among other chromosomes. Genomic variations, including combined rearrangements, were found in 19 of 52 (36.5%) patients with congenital heart defects, in 7 children (13.5%) with autism spectrum disorders; in 8 children (15.4%) with epilepsy (convulsions/seizure patterns), in 10 individuals (19.2%) with nephrologic disorders. Almost all patients demonstrated psychomotor development disorders further in life. **Conclusion:** In all children under the study, the bioinformatic analysis, based on the use of gene prioritization, has revealed a large number of genes (about 1500) associated with the clinical picture, with *FMRI* gene [OMIM: 309550] as the most frequent. The variability of clinical and molecular results of this study does not yet allow us to make correct comparisons of the pathological significance of genomic disorders related to premature and low weight babies. Both the obtained data and analysis can demonstrate the viability and long-term benefits of the studies aimed at solving the problems of prematurity.

Keywords: genomic technologies; prematurity; molecular karyotyping; psychomotor development delay

Acknowledgements: The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and CITMA – *Ciencia, Tecnologia y Medio Ambiente de la República de Cuba* – in the framework of the research project No. 18-515-34005.

Введение. С интенсивным развитием молекулярной цитогенетики в течение последних десятилетий связаны технологии, которые способны обнаруживать геномные перестройки с недоступным ранее разрешением [1, 2, 3, 4]. В результате их применения был обнаружен широкий спектр ранее неизвестных микроделеционных и микродупликационных синдромов [5, 6, 7, 8]. Кроме того, были обнаружены многочисленные уникальные геномные (субхромосомные) аномалии, дающие значимую информацию относительно их происхождения и фенотипических последствий [9, 10, 11, 12]. Известно, что отдельные генные мутации могут стать причиной вариаций числа копий последовательностей ДНК (деле-

ции/дупликации, анеуплоидии, транслокации), т.е. геномной или хромосомной нестабильности (CIN), проявляющейся в виде структурных или численных изменений хромосом [13, 14, 15, 16]. Сочетание молекулярно-цитогенетических методов исследования клеток с биоинформатическим анализом дает возможность связать геномные изменения с конкретной клеточной патологией и фенотипическими проявлениями.

Известно также, что недоношенные дети составляют наиболее уязвимую группу в плане нарушений психомоторного и физического развития, причем степень нарушения, как правило, коррелирует с массой тела при рождении и гестационным возрастом [17, 18, 19, 20]. С появлением геномных

технологий, включающих полногеномное сканирование несбалансированных хромосомных микроаномалий с использованием молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах, стало возможным выявление клинически значимых аномалий генома у детей с нарушениями психомоторного, физического развития, МАР и ВПР [3, 21, 22, 23], включая недоношенных детей [24, 25, 26]. Это позволило бы установить корреляцию фенотип-генотип и осуществить прогнозирование дальнейшего развития ребенка, а также возможную коррекцию выявленных нарушений [25, 27]. Тем не менее, подобные исследования в группах недоношенных детей (до 37 недель беременности) практически не проводятся, не показана связь рождения недоношенных детей с различными аномалиями развития и геномными нарушениями.

Цель исследования. Анализ проведенных молекулярно-цитогенетических (геномных) исследований вариаций генома в группе из 52 детей, родившихся в сроке до 37-ми недель беременности и ниже с небольшой массой тела, микроаномалиями и пороками развития.

Материалы и методы исследования. Проведены цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования вариаций генома в группе, состоящей из 52 детей с небольшой массой тела, микроаномалиями и пороками развития в сроке от 26 до 37 недель. Оценка результатов проводилась с помощью ранее разработанной биоинформатической технологии [5, 22, 27], необходимой для корректной интерпретации фенотипических последствий геномных вариаций в виде микроделеций/микродупликаций [5, 28, 29]. Алгоритм исследования включал в себя: молекулярно-цитогенетический анализ (arrayCGH); *in silico* оценку экспрессии

генов (эпигенетические базы данных), вовлеченных в геномную перестройку, и межбелковых взаимодействий (интерактомный анализ), а также метаболомный анализ с последующими выявлениями патогенетических процессов [12, 29, 30, 31].

Цитогенетическое исследование проводили на препаратах метафазных хромосом, полученных путем фиксации культивированных *in vitro* лимфоцитов периферической крови в соответствии со стандартной методикой. Анализ проводился с использованием дифференциального окрашивания хромосом по длине (G- и C-окрашивание) по общепринятым протоколам [12, 22] под световым микроскопом при увеличении $\times 1125$. Молекулярно-цитогенетическое исследование проводили методом молекулярного кариотипирования, согласно ранее описанному протоколу, при использовании SNP/олигонуклеотидной микроматрицы с разрешением не менее 1 тысячи пн (Affymetrix) [10]. Изучение транскриптомных, метаболомных и интерактомных данных проводили при использовании оригинальной биоинформатической технологии [30, 32]. Межбелковые взаимодействия оценивались с использованием ресурса Mentha (<http://mentha.uniroma2.it>).

Результаты и их обсуждение. Обсуждая полученные результаты, следует сказать, что соотношение полов в исследуемой группе было следующее: мальчики : девочки – 22 : 30 (0,73), средний возраст обращения пациентов – 2 года 2 мес. (от 7 мес. до 4,5 лет), средний срок беременности – 32,8 недель (от 26 до 37 недели), средний вес – 2143,5 г (от 890 г до 2680 г). Результаты геномных и клинических исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования пациентов, родившихся недоношенными с малой массой тела, различными микроаномалиями и врожденными пороками развития

Table 1

Clinical, cytogenetic and molecular cytogenetic studies in premature patients with low weight, various micro-anomalies and congenital malformations

№	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
1.	Мал.	2г 2 мес.	36	2400	Грубая задержка психомоторного и психоречевого развития, эпилепсия, аутизм, стереотипии, гипомимия и удлинненное лицо, расходящееся косоглазие, частичная атрофия зрительных нервов, оттопыренные ушные раковины, атония, гипоплазия мышц, воронкообразная грудная клетка, плоскостопие. 46,XY arr(1-22)×2,(XY)×1
2.	Дев.	2г 6 мес.	35	2380	Задержка психоречевого развития, атипичный аутизм, плоское лицо, малый размер стопы. 46,XX arrXq22.3(107,087,609-107,112,208)×3,Xq24(120,179,398-120,186,734)×3,Xq27.1(138,595,471-138,615,956)×3,4q13.2(70,343,033-70,439,056)×1,7p22.1(4,790,895-4,893,060)×1
3.	Дев.	2г 1 мес.	34	2230	Задержка психомоторного и выраженная задержка физического развития, микроцефалия, агенезия мозолистого тела, выступающие лобные бугры, эпикант, широкие переносье и кончик носа, крупные низко расположенные ушные раковины, выраженный кариес, воронкообразная грудная клетка, аномалия Денди-Уокера, камптодактилия I пальца левой руки, поперечная борозда, недоразвитие левой почки, открытое овальное окно, диффузные изменения паренхимы почек; неправильный рост пальцев, клинодактилия V пальцев стоп и укорочение II плюсневых костей, костный возраст на 12 мес. 46,XX,1qh-,9qh+,22pstk+ arrXp22.11(22,046,797-22,054,499)×3,Xq26.2(133,559,874-133,565,894)×3,Xq26.3(135,106,488-135,126,126)×3,1q44(249,148,849-249,224,684)×3,3p25.1(13,877,398-13,939,848)×3,21q22.3(48,018,511-48,097,372)×3
4.	Мал.	2г 1 мес.	35	2150	Выраженная задержка моторного, физического и психоречевого развития, гипоплазия мозолистого тела, киста прозрачной перегородки, частичная атрофия

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					зрительных нервов, расходящееся косоглазие; удвоение левой почки, гипотрофия 2-й степени. 46,XY,1phqh,14ps+ arr6q14.1(81,054,761- 81,055,809)×3,15q11.2(25,421,593-25,430,243)×1
5.	Дев.	2г 3 мес.	31	1800	Задержка психомоторного и психоречевого развития, микроцефалия, нарушение целенаправленных движений рук, стереотипии, сходящееся альтернирующее косоглазие, гипотелоризм глазных щелей, эпикант, широкое переносье, гипоплазия крыльев носа, деформированные низко расположенные ушные раковины, брахидактилия, акромикрия. 46,XX arr1p13.1(116,228,033- 116,242,507)×1,22q11.22(22,311,348-22,579,775)×3
6.	Дев.	3г 6 мес.	34	2330	Выраженная задержка психоречевого развития, аутистические черты, высокое физическое развитие, гиперметропический астигматизм, эпикант, гипертелоризм, широкий кончик носа, пролапс митрального клапана, дисфункция трикуспидального клапана, частично открытое овальное окно без сброса, пупочная грыжа, плоско-вальгусные стопы, правосторонняя пилеэктазия, почечная недостаточность, семейная нефропатия. 46,XX arrXq12(67,637,833-67,656,423)×3,1q42.2(231,712,603- 231,816,172)×3,4q22.1(88,362,847- 88,408,755)×3,16q12.2(55,842,501- 55,848,056)×4,16q24.3(89,801,187-89,837,147)×1
7.	Мал.	2г 2 мес.	29	1290	Задержка психомоторного и психоречевого развития, гипоплазия мозолистого тела, микроцефалия, сдавленная с боков форма черепа, врожденные катаракта и атрофия дисков зрительных нервов, крупные ушные раковины, косолапость. 45,X[2]/46,XY[28] arrXp11.4(40,448,020- 40,454,166)×0,2q31.1(175,663,235- 175,666,711)×4,4p16.3(3,185,760- 3,191,467)×4,5p13.3p13.2(33,130,008-34,124,081)×3
8.	Дев.	1г 8 мес.	28	1220	Задержка внутриутробного, физического и психомоторного развития, мышечная гипотония, двусторонняя тугоухость I-II ст., выступающие теменные бугры, частичный птоз, эпикант, плоское переносье, маленький нос с выступающими вперед ноздрями, низко расположенные оттопыренные ушные раковины, вы-

№	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					сокое небо, гипоплазия нижней челюсти, короткая шея, ретрогнатия, гипертелоризм сосков, пупочная грыжа, «сандалевидная» щель, сахарный диабет. 46,XX,del(2)(q37.2),1qh-,15cenh+ arrXq27.3(147,011,693-147,016,383)x3,2q37.3(237,772,848-242,783,384)x1
9.	Мал.	2г 7 мес.	33	2480	Грубая задержка психомоторного развития, микроцефалия, частичная атрофия зрительных нервов, диспластичные ушные раковины, короткая шея, поперечная ладонная складка, брахицефалия, спастический тетрапарез, микрогенитализм, бочкообразная грудная клетка, эпилептическая активность. 46,XY arrXp11.23(47,499,796-47,503,593)x0,6q25.3(160,162,305-160,169,866)x1,17q21.31(44,061,855-44,074,823)x1 arr7q32.1q32.2(128,846,468-129,935,875)x2hms
10.	Мал.	2г	34	2670	Задержка психоречевого развития, аутистические черты, микроцефалия, высокое небо, широкая «сандалевидная» щель, энофтальм. Отягощенная родословная – дед по линии отца страдал шизофренией. 46,XY arr10q11.23(51,780,174-52,166,932)x3,17p13.3(1,397,572-1,403,948)x1,22q12.3(36,734,549-36,739,006)x1
11.	Дев.	4г 6 мес.	27	1500	Задержка внутриутробного и психоречевого развития, микроцефалия, гипертелоризм и узкие глазные щели, отсутствие мочек ушей, короткий фильтр, поперечная борозда на ладонях, клинодактилия, дистрофия костей, синдактилия II-III пальцев стоп, врожденная косолапость, двусторонняя сенсоневральная тугоухость, аномалия нижней полой вены. У матери в анамнезе спонтанные аборты. 46,XX arr(1-22,X)x2
12.	Дев.	1г 11 мес.	32	2100	Задержка физического развития, микроцефалия, высокий лоб с выступающими буграми, миндалевидные глаза с загнутыми ресницами, широкий приплюснутый нос, узкие губы, рот скобкой вниз, высокое небо, короткие V пальцы кистей, диспластичные ушные раковины, дефект межпредсердной перегородки, порок грудного и крестцового отделов позвоночника, дисплазия тазобедренных суставов, миопатия, врожденный порок сердца. 46,XX,del(14)(q32.3)

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					arr5q22.1(110,416,621-110,456,263)×3,14q32.13q32.2(95,563,168-100,095,249)×2~3, 14q32.2(99,153,952-101,024,454)×3,14q32.2q32.33 (101,024,608-107,285,437)×1
13.	Дев.	1г 2 мес.	29	1250	Задержка психомоторного развития, выраженная гипотония, мелкие черты лица, уменьшенные размеры кистей и стоп. 46,XX arr7q22.1(100,968,362-101,128,617)×3,15q11.2q13.1(22,770,421-28,560,803)×1
14.	Дев.	1г 3 мес.	27	960	Задержка психомоторного и физического развития (гипотрофия), микроцефалия, хронический обструктивный бронхит на фоне бронхолегочной дисплазии, выступающий лоб, гипертелоризм глазных щелей, широкий нос, тонкая верхняя губа, гипоплазия челюстей, низко расположенные диспластичные ушные раковины, нистагм, длинные тонкие пальцы кистей, проксимальное расположение I пальцев стоп, II пальцы стоп выше остальных. В родословной полидактилия. 46,XX arr4q34.2(176,521,041-176,610,341)×3,6p21.1(43,531,209-43,535,273)×1
15.	Мал.	1г 2 мес.	27	890	Задержка психомоторного и физического развития, множественные микроаномалии развития, синдром «вялого» ребёнка. Признаки синдрома Сильвера-Рассела. Ребенок от кровнородственного брака. 46,XY,9phqh,9qh- arr3p26.3p26.1(2,788,170-8,587,443)×2~3,3p26.1(4,311,166-7,256,278)×3 arr13q12.13q14.11(25,741,538-40,892,121)×2hms
16.	Мал.	3г 6 мес.	32	2620	Грубая задержка психомоторного и психоречевого развития, гипоплазия мозолистого тела и мозжечка, редкие волосы, участки аллопеции на голове, макроцефалия, короткие глазные щели, маленькая нижняя челюсть, гемангиомы на затылке, брадикардия, нефропатия, аплазия почки, крипторхизм, гигантизм, крупные стопы, эктодермальная дисплазия. 46,XY arr5q35.1q35.3(171,538,904-180,719,789)×1~2,5q35.2q35.3(175,029,372-177,324,736)×1, 11p11.2p11.12(47,854,017-48,976,284)×3,17p13.1(10,123,635-

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					10,433,519)×3,17p12(15,590,106-15,854,769)×3
17.	Дев.	2г 2 мес.	31	2450	Задержка психомоторного развития, микроцефалия, повышенная диффузная пигментация кожи, оттопыренные низко расположенные ушные раковины, частичный птоз, эктопия зрачков, выраженная синдактилия II,III пальцев стоп, пятна «кофе с молоком», редкие волосы. 46,XX arr8q24.21(130,777,065-130,786,737)×1,9p23(9,891,088-10,036,298)×1,18p11.32p11.31(136,226- 5,012,991)×3
18.	Дев.	1г 11 мес.	30	2150	Задержка моторного и психоречевого развития, выступающий лоб, антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, гипоплазия средней части лица, диспластичные низко расположенные ушные раковины, клинодактилия мизинцев, поперечные ладонные борозды, миопия, открытый артериальный проток, мышечная гипотония. 46,XX,9ph arr7q34(139,647,997-139,656,411)×4,14q11.2(20,512,609-22,724,098)×1~2,15q24.1q25.1 (74,511,004-79,727,232)×1
19.	Дев.	3г 6 мес.	33	2570	Задержка психомоторного и физического развития, мышечная гипотония, нейропатия (снижение болевой чувствительности), микроцефалия, готическое небо, антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, низко расположенные ушные раковины, микрогнатия, микростомия, укорочение языка, короткий фильтр, клинодактилия кистей, искривление V пальцев кистей и II пальцев стоп, контрактура и укорочение проксимальных фаланг I пальцев кистей, кифосколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника, «полые» стопы, инспираторный стридор. 46,XX,хромосомная нестабильность. arr3p25.3(10,849,786-10,863,227)×4,7q36.1(151,929,710-151,947,973)×1,10p11.21(35,060,420-35,517,234)×3,10q24.33(105,780,426-105,784,253)×4
20.	Дев.	2 г	29	1740	Грубая задержка физического, психомоторного и психоречевого развития, множественные переломы в анамнезе, нарушение терморегуляции, гидроцефалия, мягкие кости черепа, открытый родничок, задержка прорезывания зубов, треугольное лицо, голубые склеры, низко расположенные диспластичные ушные раковины, экзофтальм, высокий лоб, микрогнатия, короткая шея, узкая грудная клетка, брахицефалия,

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					укороченные деформированные конечности, длинные пальцы кистей, поперечная складка на обеих ладонях, низко расположенное пупочное кольцо, гипоплазия сосков, кифоз в грудно-поясничном отделе позвоночника, короткие стопы, выраженная мышечная гипотония. 46,XX,9qh+,16qh+ arr16p13.11(16,248,154-16,258,276)×1,16p11.2q11.2(32,038,693-46,463,769)×4,16p11.2q12.1 (34,448,198-51,124,520)×2~3,19p13.3(2,505,552-2,515,283)×1 arr 7q31.33q32.3(126,738,243-130,995,300)×2hмz
21.	Мал.	4 г	33	2650	Задержка психоречевого развития, аутистические черты, физическое развитие ниже среднего, дефицит массы тела по отношению к росту, микроцефалия, телосложение правильное, высокий лоб, низко расположенные ушные раковины, аномальная дерматоглифика, синдактилия II,III пальцев кистей и II,II Iстоп. 46,XY arrYq11.223q11.23(25,623,519-28,279,302)×2,10q26.11(121,438,546-121,492,843)×1,16p12.2(21,576,802-21,736,000)×3
22.	Дев.	3г 6 мес.	31	1620	Задержка психомоторного и физического развития, низкое физическое развитие с дефицитом массы тела по отношению к росту, выступающая средняя часть лба, низко расположенные ушные раковины, плоская гемангиома в области носа и верхней губы, короткий нос с вогнутой переносицей и широким основанием, большой рот, конусовидные пальцы, диффузная мышечная гипотония, в том числе в аксиальной мускулатуре, нижний спастический парализ, расщелина неба. На МРТ расширение большой цистерны мозга. В родословной расщелина губы и неба, задержка речевого развития. 46,XX arr 6p12.3(51,448,546-51,481,671)×1,8q22.3(102,670,305-102,689,988)×1 arr1p34.1p32.3(45,884,003-53,880,369),1q21.2q21.3(147,369,424-150,727,394),6p22.1p21.32 (27,381,441-32,195,988),6q13q14.1(75,562,285-80,107,017),8q22.2q23.2(101,580,603-110,720,214),8q23.2q23.3(111,305,840-114,790,779),15q13.1q13.3(28,390,588-31,787,428), 17q21.31q21.33(42,632,846-

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					47,843,826),17q21.33q22(49,752,580-53,364,300),17q24.2q24.3 (66,551,009-70,197,291)×2hmz
23.	Мал.	1г 4 мес.	34	2650	Легкая задержка моторного, психоречевого и физического развития, макроцефалия, короткая шея, короткие глазные щели, плоское переносье, дефект межжелудочковой перегородки, недостаточность клапанов сердца, камптодактилия, короткие плечевые, бедренные кости, пальцы стоп, «шалевидная» мошонка, паховая грыжа. 46,XY,1phqh arr13q32.2(98,993,326-98,997,948)×1
24.	Мал.	3г 6 мес.	35	2400	Легкая степень умственной отсталости, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, эпилепсия, воронкообразная деформация грудной клетки, «вялая» осанка, оперированная водянка яичка, паховая грыжа, плоскостопие, удвоение чашечно-лоханочной системы справа, дисфункция синусового узла, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, низко расположенные диспластичные ушные раковины, миндалевидные с антимонголоидным разрезом глазные щели, конусовидные тонкие пальцы. 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)×1,19q12q13.11(29,373,242-34,341,260)×1~2
25.	Дев.	1г 4 мес.	37	2650	Выраженная задержка психомоторного развития, микроцефалия, асимметрия лица в лобной области в виде вдавления справа, короткие глазные щели, гиперметропия высокой степени, диспластичные ушные раковины, готическое нёбо, небольшая воронкообразная деформация грудной клетки, аномальная форма пальцев стоп, открытое овальное окно; на МРТ увеличение желудочков. 46,XX,1phqh,9phqh,13ps+ arrXq27.3(147,011,663-147,020,537)×3,5q21.3(108,267,627-108,285,385)×1,6p21.2(37,127,336-37,144,424)×1,20q12(39,710,037-39,773,208)×3 arr1q21.2q21.3(147,823,775-153,224,233),7p21.2p15.3(16,412,003-21,072,954)×2hmz
26.	Мал.	9 мес.	29	1280	Задержка физического и моторного развития, мышечная гипотония, высокий лоб, узкие глазные щели, ко-

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					нусовидные пальцы, поперечная борозда на ладонях, деформированная грудная клетка. 46,XY,16qh- arrXp11.23(48,755,667-48,772,839)×2
27.	Дев.	2 г	30	1600	Выраженная задержка психомоторного развития, де- фект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, гипотония, тугоухость 3-4 ст., плоское лицо, тонкие маленькие кисти и стопы, врожденный порок сердца. CHARGE синдром? Велокардиофаци- альный синдром? 46,XX arr5p13.1p12(42,486,051- 42,705,764)×3arr2p12(80,286,980-81,343,256)×2hms
28.	Дев.	3г 1 мес.	31	1900	Задержка речевого, психомоторного развития, микро- цефалия, косоглазие, синофриз, длинные густые рес- ницы, гипертрихоз, короткий нос, порок сердца, ин- фантильные спазмы. Признаки синдрома Корнелия де Ланге. 46,XX arrXq12(67,504,917-67,534,872)×3,Xq13.1(70,366,715- 70,404,302)×3,Xq13.1(70,431,029- 70,452,644)×3,Xq26.2q26.3(132,447,475- 133,773,744)×2~3,3q26.32(178,544,923- 178,573,093)×1,5q32(147,479,536- 147,503,318)×3,5q34(167,767,537- 167,834,840)×3,7p11.2(55,240,497- 55,262,974)×1,10q23.1(84,461,177- 84,526,450)×3,12p13.2(10,567,073- 10,598,802)×1,18q12.1 (32,281,402-32,291,683)×1
29.	Мал.	2г 8 мес.	36	2670	Выраженная задержка психомоторного и небольшая задержка психоречевого развития, аутизм, башенная форма черепа, гидроцефалия, увеличенные боковые желудочки мозга, гипотония мышц, удлиненное, плоское лицо, эпикант, пухлые губы, синдактилия II,III пальцев стоп, воронкообразная деформация грудной клетки, дополнительная поперечная трабеку- ла в левом желудочке сердца. Регресс психомоторно- го и речевого развития после очередной вакцинации в 18 мес. 46,XYqh+ arr9q32q33.1(117,557,500- 117,735,167)×3,17p13.3p13.2(525- 4,375,742)×1~2,17p13.3(525-1,323,904)×1
30.	Дев.	1г 2 мес.	26	1080	Выраженная задержка психического и физического развития, микроцефалия, агенезия мозолистого тела,

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					низко расположенные ушные раковины, незаращение большого родничка, тугоухость, крупные мягкие кисти с клинодактилией мизинцев. Кровнородственный брак – родители двоюродные сибсы. 46,XX,del(3)(p2?5) arr 3p26.3(61,891-10,780,904)×1,10q26.11(121,433,306-121,467,370)×1 arr3q13.31q24(116,501,977-145,758,564),5q14.3q15(88,421,580-93,737,976),5q31.3q32(142,714,641-148,699,940),10q26.11q26.3(119,435,869-135,426,536),11q22.3q23.2(110,193,711-114,043,482)×2hmz
31.	Мал.	3г 2 мес.	36	2650	Задержка психоречевого и моторного развития, две макушки, выступающие лобные бугры, сходящееся косоглазие, гепатомегалия, микрогнатия. У матери расщелина неба и «заячья» губа. 46,XY,del(2)(p25.1)[2]/46,XY[20] arrXq22.1(99,651,979-99,667,610)×2,Xq28(147,574,240-147,584,984)×2,Yp11.31(2,650,140-2,662,664)×2,Yp11.31(2,780,527-2,829,388)×2,1p34.3(35,250,823-35,255,575)×4,1q21.3(153,307,850-153,362,883)×3,2p16.1(61,268,159-61,288,350)×1,9p21.2(27,209,491-27,217,169)×1,12p13.31(7,162,938-7,184,794)×3,12q24.31(124,207,567-124,213,315)×1,16q24.3(89,986,116-90,010,610)×1,20q13.13(49,174,707-49,185,043)×1
32.	Дев.	2г 8 мес.	28	1440	Задержка психоречевого и физического развития, мышечная гипотония, гидроцефалия, эпилепсия, выступающие лобные бугры и затылок, низко расположенные ушные раковины с присосшими мочками и сглаженным рисунком, маленькие нос с вздёрнутыми ноздрями и рот, конусовидные пальцы, «сандалевидная» щель. 46,XX arr5q34(161,519,373-161,522,353)×4,8q23.1(109,497,949-109,534,631)×3,18p11.32(2,275,728-2,702,747)×3
33.	Мал.	4г 6 мес.	36	2640	Задержка психоречевого развития, атипичный аутизм, макроцефалия, треугольная форма лица, запавшее переносье, оттопыренные деформированные ушные раковины, высокое небо, гипертелоризм сосков, доброкачественная гипербилирубинемия, дисфункция билиарного тракта, дисфункция хорд митрального кла-

№	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					пана. 46,XY,1qh+,9p _h qh,9p _h qh arrYq11.23(27,014,284-27,431,088)×0,7q11.21(64,638,143-65,094,968)×3,10q23.31(91,202,675-91,212,984)×1,22q13.33(51,092,391-51,121,362)×3
34.	Мал.	1г 6 мес.	37	2640	Задержка психомоторного развития, микроцефалия, брахицефалия, незавершенный поворот кишечника, уменьшение размеров почек, плоское лицо, крупные ушные раковины, короткая шея, мелкие черты лица, маленькие размеры гениталий; на МРТ расширение ликворных пространств. В анамнезе спонтанные аборт у матери. 46,XY,хромосомная нестабильность. arr2p16.2(54,127,194-54,133,543)×1,7p13(45,109,040-45,115,787)×1,9q31.2(108,300,185-108,327,484)×3,11p15.2(14,524,812-14,542,829)×1,11q22.2(102,189,698-102,237,462)×1
35.	Дев.	1г 6 мес.	28	1250	Задержка внутриутробного и грубая задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия, задержка физического развития, микроцефалия, дефект межжелудочковой перегородки, выраженное отставание костного возраста (на 3мес), тонкие ноздри, глазные щели OD<OS, низкий рост волос на лбу, короткая шея, отечность кистей стоп, «пауковидные» пальцы, гипоплазия IV пальцев стоп. 46,XX arr17p13.2p12(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)×3arr17p13.3p13.2(18,900-6,295,959)×2h _{mz}
36.	Дев.	1г 9 мес.	32	2650	Задержка психомоторного и физического развития, тугоухость, мышечная гипотония, выступающий лоб, плоский профиль лица, эпикант, плоское переносье, выступающие вперед ноздри, сглаженный фильтр, маленький рот, гипоплазия верхней и нижней челюстей, низко расположенные диспластичные оттопыренные ушные раковины со сглаженным рисунком, поперечная складка на ладонях, брахидактилия, частичная синдактилия II-IV пальцев стоп, IV палец левой стопы расположен под остальными, проксимальное расположение V пальцев стоп, кифоз грудного отдела. 46,XX,13pstk+,21pstk+ arr1p36.33p36.22(849,466-9,722,348)×1

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
37.	Мал.	2г 5 мес.	37	2670	Задержка психомоторного развития, органическое поражение ЦНС, расходящееся косоглазие, порок развития пальцев кистей (отсутствие II фаланги) и пальцев стоп, правосторонний крипторхизм, гипоплазия мозолистого тела с агенезией валика, ретроцереbellарная киста, L-образная почка, пузырно-мочеточниковый рефлюкс слева, вторичный пиелонефрит, билиарная дисфункция на фоне аномальной формы желчного пузыря. 46,XY arr16p13.11(16,319,646-16,544,018)×3
38.	Дев.	1г 3 мес.	36	1650	Задержка внутриутробного, психомоторного развития, широкое переносье, эпикант, деформированные ушные раковины, редкие зубы, добавочные клиновидные позвонки в грудном отделе позвоночника, врожденный порок сердца, гипотония мышц конечностей. 46,XX,1phqh arr13q32.3q34(101,495,219-115,107,733)×1
39.	Дев.	12 мес.	37	2600	Задержка внутриутробного, психомоторного и психоречевого развития, мышечная гипотония, стереотипии, долихоцефалия, аномальная форма губ (скобкой), эпикант, короткие глазные щели, дефект межжелудочковой перегородки, астигматизм, нарушение глотания. 46,XX arr1p32.2(57,313,820-57,325,377)×1,3q27.2q29(185,485,309-197,851,986)×3,15q26.3(99,076,919-102,399,548)×1
40.	Мал.	1г 8 мес.	35	2670	Задержка психомоторного и психического развития, микроцефалия, плоский затылок, круглое плоское лицо, крупные мясистые оттопыренные ушные раковины, широкое переносье, короткая шея, «мыс вдовы», голову держит с 1г, сидит с 14мес, открытое овальное окно. 46,XY,9qh+ arr4q22.3q24(97,831,184-104,944,698),7q21.2q21.3(92,533,154-93,592,846)×2hms
41.	Дев.	1г 9 мес.	32	1450	Задержка внутриутробного и психоречевого развития, микроцефалия, эпикант, полные щеки и губы, врожденный порок сердца (открытое овальное окно, аневризма межпредсердной перегородки). 46,XX arr10q24.2(100,478,904-

№	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					100,488,874)×1,17p12p11.2(15,754,173-20,552,548)×1
42.	Дев.	7 мес.	37	2360	<p>Задержка внутриутробного и физического развития, запавшее переносье, рот «карпа», эпикант, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, поликистоз легких.</p> <p>46,XX,add(10)(q26) arrXq13.1q13.3(69,700,718-75,200,577)×2~3,6q16.3(100,900,207-100,910,572)×4,7q33(133,584,270-133,632,427)×3,10q26.13q26.3(125,137,895-135,427,143)×3</p>
43.	Дев.	4г 6 мес.	36	2650	<p>Задержка психоречевого и моторного развития, низко расположенные ушные раковины, большой язык, открытый рот, конусовидные пальцы, небольшие кисти и стопы, брахицефалия; гепатомегалия, утолщение паренхимы почек, киста в правой почке; на МРТ смешанная гидроцефалия, истончение мозолистого тела, утолщение межжелудочковой перегородки. С 9мес. судороги и регресс развития: перестала сидеть, стоять, держать предметы.</p> <p>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)×2hms</p>
44.	Дев.	9 мес.	37	2670	<p>Задержка психомоторного и физического развития, расширение желудочков головного мозга, дефект межжелудочковой перегородки, спленомегалия, мышечная гипотония, эпикант, миндалевидные глазные щели, частичный птоз, голубые склеры, горизонтальные брови, плоское переносье, рот «карпа», клинодактилия мизинцев, пигментные пятна.</p> <p>46,XX,1phqh,9phqh arr1p35.2(31,518,095-31,556,968)×1,2p11.2(89,021,047-89,035,676)×1,2q34(212,520,837-212,525,001)×1,3q29(196,801,757-196,806,286)×1,4p14(39,221,557-39,228,097)×1,9q33.2(123,251,136-123,259,883)×1,12q14.1(58,172,984-58,183,036)×1,13q33.1(103,508,826-103,514,025)×1,15q24.1(74,237,083-74,241,624)×1,17q12(35,684,411-35,694,063)×1</p>
45.	Дев.	1г 9 мес.	28	2470	<p>Задержка моторного развития, стридорозное дыхание, гипотония мышц, гиперметропический астигматизм, открытое овальное окно, пупочная грыжа, обструктивный рецидивирующий бронхит, макроцефалия/гидроцефалия, гипогликемия, транзиторная мик-</p>

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					рогемаурия, повышение подвижности правой почки, ларингомаляция, плоское лицо, широкий кончик носа, низко расположенные ушные раковины, мелкие ямочки по задней поверхности завитка ушной раковины. 46,XX,хромосомная нестабильность в виде анеуплоидии аутосом arrXq26.3(135,250,114-135,255,808)×4,Xq27.3(147,026,038-147,028,535)×4,6p22.3(24,581,183-24,591,366)×3,10q11.23q21.1(52,693,425-58,936,553)×2~3,10q21.1(53,156,807-57,931,080)×3,22q13.33(51,103,902-51,121,377)×3
46.	Мал.	2г 6 мес.	37	2650	Грубая задержка психомоторного развития (плохо держит голову, не переворачивается, сидит с поддержкой), выраженная мышечная гипотония, маленькие кисти и стопы, мелкие черты лица, низкое физическое развитие, эпилептиформность. 46,XY,9phqh 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
47.	Мал.	1г 3 мес.	36	2680	Выраженная задержка психического, моторного и речевого развития, гидроцефалия, гипотония мышц, эпикант, короткие антимонголоидные глазные щели, утолщенное переносье, выступающие лобные бугры, рот в виде «шатра», маленькие ушные раковины, гипоплазия среднего пальца стоп, капиллярные гемангиомы на затылке, небольшого размера половые органы; на МРТ увеличение желудочков мозга. 46,XY arr8p22(15,599,046-15,607,980)×1,8q24.22(134,024,461-134,037,237)×1 arr7q21.11(78,688,291-79,883,027)×2hms
48.	Дев.	2г 6 мес.	35	2660	Задержка психомоторного и психоречевого развития, микроцефалия, синофриз, плоское переносье, круглый кончик носа, гипоплазия нижней челюсти, полные губы, низко расположенные деформированные ушные раковины, брахидактилия, поперечная складка на левой ладони. 46,XX arrXp22.32p22.2(5,687,740-10,022,174)×2~3,Xq27.3(147,020,493-147,028,536)×3,3q23(140,278,894-140,282,341)×1,13q14.2(49,022,499-

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					49,048,436)×1,16q22.2(71,396,138-71,408,527)×1
49.	Мал.	4 г	34	2250	Нарушение физического развития, белково-энергетическая недостаточность, дефицит массы тела, мышечная гипотония, гипотрофия, выраженная подкожная венозная сеть. 46,XY arr1p36.31(6,035,136-6,044,155)×1,2q31.2(179,607,590-179,614,149)×1,11q14.1(77,928,096-77,936,687)×1
50.	Мал.	1г 9 мес.	32	1850	Задержка внутриутробного, физического и психомоторного развития, дефицит массы тела по отношению к росту, гипоспадия, двусторонний крипторхизм, открытые аортальный проток и овальное окно, выступающий лоб, плоский затылок, низко расположенные ротированные кзади диспластичные ушные раковины, голубоватые склеры, узкие плечи, широкие кисти и стопы, высокий свод и гипоплазия ногтей на пальцах стоп, сакральный синус, передняя дистопия ануса. 46,XY arrXp22.33(1,101,396-1,460,168)×3,2p15(63,253,848-63,295,653)×1,2q33.2(203,426,688-203,431,192)×1,7p22.2p21.3(3,235,409-7,970,015)×1,7p22.3p21.3(43,360-8,320,635)×1~2,9q34.3(140,050,493-140,085,559)×1,10q23.31(89,613,196-89,651,924)×1,16p13.3(395,739-400,643)×1
51.	Мал.	1г 5 мес.	36	2640	Задержка психомоторного и психоречевого развития, расщелина мягкого и части твердого неба, оттопыренные диспластичные низко расположенные ушные раковины, верхняя губа в виде «шатра», гипоплазия средней части лица, отсутствие зубов, выраженное слюноотделение, «седловидный» нос, преаурикулярные ямочки с двух сторон, короткая уздечка языка; нарушение координации движений, умеренно выраженная гипотония мышц; на МРТ признаки умеренной внутренней гидроцефалии, киста прозрачной перегородки, истончение мозолистого тела, на УЗИ уменьшение объема и ротация левой почки. Двусторонняя паховая грыжа, долгое время не срастался перелом ключицы. 46,XY arr11q21q25(93,219,941-134,938,470)×3,18q23(77,560,927-78,014,123)×1
52.	Дев.	9 мес.	37	2590	Задержка моторного и физического развития, выраженная гипотония мышц, крупные оттопыренные ушные раковины, выраженный эпикант, длинные

№	Пол	Возраст обра- щения	Срок бере- менно- сти (нед.)	Масса тела при рожде- нии (г)	Клинические, цитогенетические, молекулярно-цитогенетические исследования
					пальцы, астеничное телосложение, дефицит подкожно-жировой клетчатки, открытое овальное окно и артериальный проток, судорожная активность в левой лобной области; на МРТ неравномерное истончение мозолистого тела, незавершенная миелинизация белого вещества головного мозга. 46,XX arrXq27.3(147,020,493-147,042,373)×3,3q29(197,006,539-197,356,334)×3,6p24.3(10,546,479-10,567,408)×1,9q21.13(74,814,162-74,818,709)×4,11p15.1(18,500,906-18,526,284)×4

При цитогенетическом исследовании у 6 пациентов из 52 обследованных детей (11,5%) были выявлены следующие численные и структурные аномалии: мозаицизм по моносомии хромосомы Y – кариотип 45,X[2]/46,XY[28] (случай №7 в таблице); делеции хромосомы 2 (два случая) – кариотипы 46,XX,del(2)(q37.2),1qh-,15chnh+ и 46,XY,del(2)(p25.1)[2]/46,XY[20] (случаи №8 и №31); делеция хромосомы 14 (случай №12): кариотип – 46,XX,del(14)(q32.3); делеция хромосомы 3: кариотип – 46,XX,del(3)(p27.5) (случай №30); «дополнительный» материал на хромосоме 10: кариотип 46,XX,add(10)(q26) (случай №42). Кроме того у трёх пациентов (5,8%) была выявлена хромосомная нестабильность, одна из которых в виде анеуплоидии аутосом (№19, №34, №47). Известно, что аномалии хромосом в группах детей, родившихся в срок с задержкой психомоторного, физического развития, наличием МАР и ВПР, встречаются также от 10% до 18% [22, 33].

Из таблицы видно, что из 52 пациентов у 50 (96,15%) были выявлены различные геномные нарушения: у 25 – крупные (от 500 тыс.пн и более) аномалии (48,1%), у 20 – вариации числа копий последовательности ДНК (CNV) (38,5%), у четырех – инtragenные перестройки (7,7%), у одного наблюдалась только потеря гетерозиготности без других аномалий генома (1,9%). У двоих

пациентов аномалий генома методом молекулярного кариотипирования выявлено не было (3,85%).

Геномные перестройки, включая сочетанные, выявлены у 19 из 52 (36,5%) пациентов с врожденными пороками сердца, у 7 детей (13,5%) – с расстройствами аутистического спектра, у 8 детей (15,4%) обнаружена эпилепсия (судороги/эпиактивность на ЭЭГ), у 10 (19,2%) – нефрологические нарушения.

Количество всевозможных перестроек, включая сочетанные, по разным группам хромосом в группе из 52 детей были следующие:

По хромосоме X выявлены аномалии у 16 из 52 (30,8%) детей, среди них были дупликации, мозаичные дупликации, делеции и трипликации; по хромосоме Y – у 3 (5,8%), среди которых дупликации и делеция.

Аномалии хромосомы 1 обнаружены у 11 детей (21,2%), среди них были делеции, дупликации, потери гетерозиготности (уни-парентальные дисомии УД), трипликация, а перестройки хромосомы 2 – у 8 детей (15,4%), среди них делеции, трипликация, потеря гетерозиготности (УД). Аномалии хромосомы 3 встречались у 10 детей (19,2%), включая делеции, дупликации, мозаичную дупликацию и трипликацию, потерю гетерозиготности (УД).

По хромосоме 4 аномалии встречались у 6 детей (11,5%), среди них делеции, дупликации, трипликация и потеря гетерозиготности (УД), по хромосоме 5 – у 8 детей (15,4%), среди них дупликации, делеции, потери гетерозиготности (УД), мозаичная делеция и трипликация.

По хромосоме 6 аномалии были обнаружены у 9 детей (17,3%), среди них делеции, потери гетерозиготности (УД), дупликации и трипликация; по хромосоме 7 – у 15 детей (28,8%), среди них делеции, потери гетерозиготности (УД), дупликации, трипликация и мозаичная делеция; по хромосоме 8 – у 4 детей (7,7%), среди них делеции, потери гетерозиготности (УД), дупликация; по хромосоме 9 – у 7 детей (13,5%), среди них делеции, дупликации и трипликация; по хромосоме 10 – у 10 детей (19,2%), среди них дупликации, делеции, мозаичная дупликация, трипликация и потеря гетерозиготности (УД); по хромосоме 11 – у 7 детей (13,5%), среди них делеции, дупликации, трипликация и потеря гетерозиготности (УД); по хромосоме 12 – у 4 детей (7,7%), среди них делеции, дупликации.

По хромосоме 13 аномалии генома обнаружены у 5 детей (9,6%), среди них делеции, потеря гетерозиготности (УД); по хромосоме 14 – у 2 детей (3,9%), среди них делеция, мозаичная делеция, дупликация и мозаичная дупликация; по хромосоме 15 – у 6 детей (11,5%), среди них делеции, потеря гетерозиготности (УД).

Аномалии по хромосоме 16 выявлены у 8 детей (15,4%), среди них делеции, дупликации, трипликации и мозаичная дупликация; по хромосоме 17 – у 10 детей (19,2%), среди них делеции, дупликации, потери гетерозиготности (УД), мозаичные делеция и дупликация, трипликация; по хромосоме 18 – у 4 детей (7,7%), среди них делеции, дупликации.

Аномалии по хромосоме 19 обнаружили у 2 детей (3,9%), среди них делеция, мозаичная делеция, а по хромосоме 20 также у 2 детей (3,9%), среди них делеция и дупликация.

Аномалия по хромосоме 21 выявлена у 1 ребёнка (1,9%) – дупликация, а по хромо-

соме 22 у 4 детей (7,7%), среди них дупликации и делеция.

Анализируя геномные аномалии, следует отметить, что всего было выявлено 205 различных аномалий у всех представленных пациентов, из них больше всего по хромосоме X (12,7%), меньше по хромосомам Y, 14, 18, 19, 20, 21, 22 (от 0,5 до 1,95%).

Следует отметить, что в представленной группе из 52 детей более всего встречались делеции: у 39 пациентов (75,0%), почти в таком же числе выявлены дупликации: в 38 случаях (73,1%); трипликации – у 11 пациентов (21,2%) и потери гетерозиготности (УД) также в 11 случаях (21,2%). Мозаичные геномные нарушения встречались в 25% (13 случаев), как правило, совместно с регулярными перестройками. В группе исследуемых детей мозаицизм выявлен по хромосомам 3, 5, 7, 10, 14, 16, 17, 19 и X. Чаще всего мозаицизм выявлен по хромосоме X (3 из 13 случаев), по хромосомам 14 и 17 в двух случаях. Следует отметить, что с разработкой современных геномных технологий проблема мозаицизма интенсивно развивается многими лабораториями [34, 35].

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 с определенными фенотипическими признаками, является приоритизация генов-кандидатов [1, 12, 28, 29]. Поскольку функциональные характеристики генов являются относительно постоянными параметрами, совокупность данных относительно изменений числа их копий может быть использована для оценки последствий генных и хромосомных (геномных) мутаций у недоношенных детей с нарушением развития и, возможно, в дальнейшем для прогнозирования и коррекции развития ребенка. В исследуемой группе из 52 недоношенных детей при применении оригинального биоинформатического анализа выявлено большое

число генов (более 1500), среди них из повторяющихся генов были следующие: чаще всего выявлен ген *FMRI* [OMIM:309550], ассоциированный с умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X; реже гены *GEMIN4* [OMIM:606969] – неврологические расстройства с микроцефалией, катарактой и почечными аномалиями; *INPP5K* [OMIM:607875] – врожденная мышечная дистрофия с катарактой и умственной отсталостью; *BHLHA9* [OMIM:615416] – комплекс камптополидактилии, синдактилия, мезоаксиальный синостоз с восстановлением фаланг; *NLGN3* [OMIM:300336] – синдром Аспергера и X-сцепленный аутизм; *OPHN1* [OMIM:300127] – X-сцепленная умственная отсталость с гипоплазией мозжечка и характерным внешним видом лица; *PHF6* [OMIM:300414] – синдром Беръсона-Форсмана-Лемана (наследственная X-сцепленная форма ожирения со слабоумием); *MIR96* [OMIM:611606] – аутосомно-доминантная глухота; *BCL11B* [OMIM:606558] – нарушение интеллектуального развития с дисморфией лица, задержкой речи и аномалией Т-клеток; *HERC2* [OMIM:605837] – умственная отсталость; *WDR81* [OMIM:614218] – мозжечковая атаксия, умственная отсталость, гидроцефалия с аномалиями головного мозга; *MYH2* [OMIM:160740] – проксимальная миопатия и офтальмоплегия; *RUNX2* [OMIM:600211] – метафизическая дисплазия с верхнечелюстной гипоплазией и брахидактилией.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что повторяющиеся гены, обнаруженные в нашем исследовании, больше связаны с клиническими проявлениями (МАР, ВПР, задержкой психомоторного и психоречевого развития) [30, 36, 37, 38], а связать их с недоношенностью и маловесностью пока не представляется возможным [39, 40, 41, 42].

Таким образом, вариабельность полученных нами клинических и молекулярных результатов не позволяет провести корректные сопоставления патологической значимости геномных нарушений в плане недоношенных и маловесных детей. Тем не ме-

нее, совместное использование методов, направленных на исследование индивидуальных и межклеточных вариаций генома в сочетании с оригинальным биоинформатическим анализом, определяет патогенетическое значение вариаций генома [21, 30, 43] и основную причину как фенотипических проявлений геномных перестроек, связанных с механизмом заболевания [25, 36, 37, 43] в каждом конкретном случае (персонафицированная геномика), так в изучении недоношенности.

Заключение. Полученные нами данные обследования 52х детей, родившихся в сроке беременности менее 37-ми недель и имевших клиническую картину с задержкой психомоторного развития в сочетании с мышечной гипотонией, гиподинамией, ВПР и МАР, установили, что у 96,15% из них отмечались различные нарушения в геноме, что позволило предположить роль этих нарушений в клинических проявлениях и возможную их значимость в преждевременных родах.

При цитогенетическом исследовании обнаружены численные и структурные аномалии хромосом в 11,5% случаев. При молекулярно-цитогенетическом исследовании обнаружены как регулярные, так и мозаичные случаи (25%) нарушения генома. Следует отметить, что мозаичные случаи встречались совместно с регулярными. Делеции и дубликации генома встречались практически в одинаковом количестве (39 и 38 случаев, соответственно). По хромосоме X выявлены аномалии в большем числе по сравнению с другими хромосомами – 30,8%. Геномные перестройки, включая сочетанные, обнаружены у 19 из 52 (36,5%) пациентов с врожденными пороками сердца, у 7 детей (13,5%) – с расстройствами аутистического спектра, у 8 детей (15,4%) обнаружена эпилепсия (судороги/эпиактивность на ЭЭГ), у 10 (19,2%) – нефрологические нарушения. Практически все пациенты в исследуемой группе были с нарушением психомоторного развития. При биоинформатическом анализе, используя приоритизацию генов, выявлены часто встречающиеся повторяющиеся гены в группе из 52 недоношенных детей, среди них были следующие: чаще всего вы-

явлен ген *FMRI* [OMIM:309550], ассоциированный с умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X; реже гены *GEMIN4* [OMIM:606969]; *INPP5K* [OMIM:607875]; *BHLHA9* [OMIM:615416]; *NLGN3* [OMIM:300336]; *OPHN1* [OMIM:300127]; *PHF6* [OMIM:300414]; *MIR96* [OMIM:611606]; *BCL11B* [OMIM:606558]; *HERC2* [OMIM:605837]; *WDR81* [OMIM:614218]; *MYH2* [OMIM:160740]; *RUNX2* [OMIM:600211]. Выявленные повторяющиеся гены больше связаны с клиническими проявлениями (МАР, ВПР, задержкой психомоторного и психоречевого развития), а связать их с недоношенностью и маловесностью пока не представляется возможным. Вариабельность полученных молекулярных и клинических данных пока не позволяет провести корректные корреляции патологической значимости геномных нарушений в плане недоношенности и маловесности.

В заключении следует отметить, что биоинформатические методы необходимы для интерпретации данных, полученных с помощью молекулярного кариотипирования. Следует также особо подчеркнуть, что одним из подходов к идентификации патогенности геномных перестроек является приоритизация генов. Данные относительно изменений числа копий последовательности ДНК, как было показано, можно использовать для оценки фенотипических последствий геномных и хромосомных (геномных) мутаций у недоношенных детей с нарушением развития.

Полученные клинические и молекулярные результаты не позволяют, как было отмечено выше, провести однозначные сопоставления патологической значимости геномных нарушений и недоношенностью. Однако можно предположить, что накопление данных по генетическим исследованиям – совместное использование молекулярно-цитогенетических и углублённых биоинформатических технологий для исследования индивидуальных и межклеточных вариаций генома с анализом клинических проявлений – позволит охарактеризовать механизм заболевания в каждом отдельном случае (персонифицированная геномика) и вы-

явить возможные ассоциации с рождением недоношенных и маловесных детей. Полученные нами данные и приведенный анализ может указывать на целесообразность и продолжение исследований, направленных на решение проблем недоношенности.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Нестабильность хромосом в нервных клетках человека в норме и при невропсихических заболеваниях / Ю.Б. Юров [и др.] // Генетика. 2010. Т. 46, N 10. С. 1352-1355.
2. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions // Cytogenet Genome Res. 2013. Vol. 139(3). P. 181-188.
3. Kloosterman W.P., Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease // Mol Cytogenet. 2014. Vol. 7(100). P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0100-9>
4. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., et al. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // Curr Genom. 2010. Vol. 11(6). P. 440-446. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920210793176010>
5. Молекулярно-цитогенетические и биоинформатические исследования делеции хромосомы 6 (6q22.1-q23.2): возможности интерактивного анализа / И.Ю. Юров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2017. N 6. С.137-137.
6. Carvill G.L., Mefford H.C. Microdeletion syndromes // Curr Opin Genet. 2013. Vol. 23(3). P. 232-239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.03.004>
7. 4q21.2q21.3 duplication: molecular and neuropsychological aspects / I.Y. Iourov [et al.] // Curr Genomics. 2018. Vol. 19(3). P.173-178. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170717161426>
8. Microdeletion and microduplication syndromes / A. Weise [et al.] // J Histochem Cytochem. 2012. Vol. 60(5). P. 346-358. DOI: <https://doi.org/10.1369/0022155412440001>
9. Структурная вариация генома в виде микродупликации короткого плеча хромосомы 5, ассоциированная с мозаичной анеуплоидией / С.Г. Ворсанова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. N 9, Ч. 1. С. 39-43.

10. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью / И.Ю. Юров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2016. N 116(7). С. 50-54. DOI: 10.17116/jnevro20161167150-54
11. Chromosomal instability (CIN): what it is and why it is crucial to cancer evolution / H.H. Heng [et al.] // Cancer Metastasis Rev. 2013. N 32. P. 325-340. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9427-7>
12. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances / I.Y. Iourov [et al.] // Mol Cytogenet. 2015. N 8. P. 82. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0185-9>
13. Claussion B., Lichtenstein P., Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins // BJOG: Int J Obstet GY. 2000. Vol. 107(3). P. 375-381. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13234.x>
14. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? // J Matern Fetal Neonatal Med. 2012. Vol. 25(1). P. 21-24. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.667600>
15. The genetics of preterm birth: Progress and promise / N.K. Monangi [et al.] // M: W.B. Saunders. In Seminars in perinatology. 2015. Vol. 39(8). P. 574-583. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.09.005>
16. Riegel M. Human molecular cytogenetics: from cells to nucleotides // Genet Mol Biol. 2014. Vol. 37(1). P. 194-209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-47572014000200006>
17. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребёнка // Лечащий врач. 2004. N 5. С. 57.
18. The genomics of preterm birth: from animal models to human studies / K.Y. Bezold [et al.] // Genome Med. 2013. Vol. 5(4). P. 34. DOI: <https://doi.org/10.1186/gm438>
19. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis / Bhutta A.T. [et al.] // Jama. 2002. Vol. 288(6). P. 728-737. DOI: 10.1001/jama.288.6.728
20. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data / A. Lunde [et al.] // Am J Epidemiol. 2007. Vol. 165(7). P. 734-741. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwk107>
21. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма / С.Г. Ворсанова [и др.] // Фундаментальные исследования. 2013. N 4, Ч. 2. С. 356-367.
22. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. М.: Медпрактика-М, 2014. С. 384.
23. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions // Curr Bioinform. 2017. Vol. 12(1). P. 19-26.
24. 5p13.3p13.2 duplication associated with developmental delay, congenital malformations and chromosome instability manifested as low-level aneuploidy / I.Y. Iourov [et al.] // Springer Plus. 2015. N 4(616). P.6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1399-3>
25. Platt M.J., Cans C., Johnson A. Trends in cerebral palsy among infants of very low birth weight (<1500g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a data base study // Lancet. 2007. N 369. P. 43-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60030-0)
26. Copy number variants in short children born small for gestational age / J.M. Wit [et al.] // Horm Res Paediatr. 2014. Vol. 82(5). P. 310-318. DOI: 10.1159/000367712
27. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма // Психиатрия. 2013. N 1(57). С. 51-57.
28. Приоритизация процессов-кандидатов при умственной отсталости и аутизме на основе данных молекулярного кариотипирования о вариациях числа копий последовательностей ДНК / М.А. Зеленова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. N 3. С. 100-104.
29. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research // Mol Cytogenet. 2014. Vol. 7(98). P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>
30. Биомаркеры неонкологических болезней мозга, обусловленных хромосомной нестабильностью, у детей / С.Г. Ворсанова [и др.] // Научный результат. Сер. Медицина и фарма-

ция. 2018. Т. 4, N 2. С. 8-18. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-2

31. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Network-based classification of molecular cytogenetic data // *Curr Bioinform.* 2017. Vol. 12(1). P. 27-33.

32. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular-genetic evaluation and implications [Electronic] / M.J. Finken [et al.] // *Endocrinol Rev.* 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00083

33. Behavioral phenotypes in genetic syndromes associated with intellectual disability and autism / M.A. Zelenova [et al.] // *Clin Neuro Neurological Res Int J.* 2018. Vol. 1(1). P. 180001.

34. Behavioral variability and somatic mosaicism: a cytogenomic hypothesis / S.G. Vorsanova [et al.] // *Curr Genom.* 2018. Vol. 19(3). P. 158-162. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170719165339>

35. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy / Y.B. Yurov [et al.] // *J Med Genet.* 2007. N 44. P. 521-525. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2007.049312>

36. Genome-wide screening of copy number variants in children born small for gestational age reveal several candidate genes involved in growth pathways [Electronic] / A.P. Canton [et al.] // *Eur J Endocrinol.* 2014. EJE-14.

37. Genetic analyses in small-for-gestational-age newborns / S.E. Stalman [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. Vol. 103(3). P. 917-925. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01843>

38. Major congenital anomalies place extremely low birth weight infants at higher risk for poor growth and developmental outcomes [Electronic] / R.V. Walden [et al.] // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120(6). P. e1512.

39. Common genetic variants and risk of brain injury after preterm birth [Electronic] / J.P. Boardman [et al.] // *Pediatrics.* 2014. Vol. 133(6). P. e1655-63.

40. A genome-wide association study of spontaneous preterm birth in a European population / W. Wu [et al.] // *F1000Research.* 2013. N 2. P. 225. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-255.v1>

41. A genome wide association study of early spontaneous preterm delivery / H. Zhang [et al.] // *Genet epidemiol.* 2015. Vol. 39(3). P. 217-226. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.21887>

42. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth / G. Zhang [et

al.] // *New Eng J Med.* 2017. Vol. 377(12). P. 1156-1167. DOI: 10.1056/NEJMoal612665

43. Outcome of extremely preterm infants (<1,000 g) with congenital heart defects from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network / A. Pappas [et al.] // *Pediatr Cardiol.* 2012. Vol. 33(8). P. 1415-1426. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0375-8>

References

1. Yurov YB, Vorsanova SG, Soloviev IV, et al. [Chromosome instability in human nerve cells in control and individuals with neuropsychiatric diseases]. *Genetika.* 2010;46(10):1352-1355. Russian.

2. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions. *Cytogenet Genome Res.* 2013;139(3): 181-188.

3. Kloosterman WP, Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Mol Cytogenet.* 2014;7(100):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0100-9>

4. Vorsanova SG, Yurov YB, Soloviev IV, et al. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Curr Genom.* 2010;11(6): 440-446. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920210793176010>

5. Iourov IY, Vorsanova SG, Demidova IA, et al. [Molecular-cytogenetic and bioinformatic studies of chromosome 6 (6q22.1-q23.2) deletion: the possibility of interactome analysis]. *Sovremennyye problemi nauki i obrazovaniya.* 2017;6:137-137. Russian.

6. Carvill GL, Mefford HC. Microdeletion syndromes. *Curr Opin Genet.* 2013;23(3):232-239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.03.004>

7. Iourov IY, Zelenova MA, Vorsanova SG, et al. 4q21. 2q21.3 duplication: molecular and neuropsychological aspects. *Curr Genom.* 2018;19(3):173-178. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389202918666170717161426>

8. Weise A, Mrasek K, Klein E, et al. Microdeletion and microduplication syndromes. *J Histochem Cytochem.* 2012;60(5):346-358. DOI: <https://doi.org/10.1369/0022155412440001>

9. Vorsanova SG, Yurov YB, Kurinnaya OS, et al. [Structural genomic variation represented by a microduplication of the short arm of chromosome 5, associated with mosaic aneuploidy].

Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. 2015;9(1):39-43. Russian.

10. Iourov IY, Vorsanova SG, Korostelev SA, et al. [Structural genomic variations in autistic disorders with intellectual disability]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova. 2016;116(7):50-54. Russian. DOI: 10.17116/jnevro20161167150-54

11. Heng HH, Bremer SW, Stevens JB, et al. Chromosomal instability (CIN): what it is and why it is crucial to cancer evolution. Cancer Metastasis Rev. 2013;32:325-340. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9427-7>

12. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, et al. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies *CCK* as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. Mol Cytogenet. 2015;8:82. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0185-9>

13. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. BJOG: Int J Obstet GY. 2000;107(3):375-381. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13234.x>

14. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(1):21-24. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.667600>

15. Monangi NK, Brockway HM, House M, et al. The genetics of preterm birth: Progress and promise. M: WB Saunders. In Seminars in perinatology. 2015;39(8):574-583. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.09.005>

16. Riegel M. Human molecular cytogenetics: from cells to nucleotides. Genet Mol Biol. 2014;37(1):194-209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-47572014000200006>

17. Keshishyan ES, Sakharova ES. [Psychomotor development as a criterion for the neurological health of a premature infant]. Lechashchiy vrach. 2004;5:57. Russian.

18. Bezold KY, Karjalainen MK, Hallman M, et al. The genomics of preterm birth: from animal models to human studies. Genome Med. 2013;5(4):34. DOI: <https://doi.org/10.1186/gm438>

19. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, et al. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. Jama. 2002;288(6):728-737. DOI: 10.1001/jama.288.6.728

20. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, et al. Genetic and environmental influences on birth

weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. Am J Epidemiol. 2007;165(7):734-741. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwk107>

21. Vorsanova SG, Yurov YB, Silvanovich AP, et al. [Modern concepts of molecular genetics and genomics of autism]. Fundamentalnyye issledovaniya. 2013;4(2):356-367. Russian.

22. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. [Genomic and chromosomal diseases of the central nervous system: molecular and cytogenetic aspects]. M.: Medpraktika-M; 2014:384. Russian.

23. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. Curr Bioinform. 2017;12(1):19-26.

24. Iourov IY, Vorsanova SG, Demidova IA, et al. 5p13.3p13.2 duplication associated with developmental delay, congenital malformations and chromosome instability manifested as low-level aneuploidy. Springer Plus. 2015;4(616):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1399-3>

25. Platt MJ, Cans C, Johnson A. Trends in cerebral pulsity among infants of very low birth weight (<1500g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a data base study. Lancet. 2007;369:43-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60030-0)

26. Wit JM, Van Duyvenvoorde HA, Van Klinken JB, et al. Copy number variants in short children born small for gestational age. Horm Res Paediatr. 2014;82(5):310-318. DOI: 10.1159/000367712

27. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Translyatsionnyye molekulyarno-geneticheskiye issledovaniya autizma [Translational molecular genetic studies of autism]. Psikiatriya. 2013;1(57):51-57. Russian.

28. Zelenova MA, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. [Prioritization of candidate processes for intellectual disability and autism based on molecular karyotyping data about variations in DNA copy number]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. 2018;3:100-104. Russian.

29. 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. Mol Cytogenet. 2014;7(98):9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>

30. Vorsanova SG, Yurov YB, Demidova IA, et al. [Biomarkers of non-oncological brain diseases caused by chromosomal instability in chil-

dren]. Nauchnyy rezultat. Ser. Meditsina i farmatsiya. 2018;4(2):8-18. Russian. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-2

31. Yurov YB, Vorsanova SG, lourov IY. Network-based classification of molecular cytogenetic data. *Curr Bioinform.* 2017;12(1):27-33.

32. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CC, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular-genetic evaluation and implications. *Endocrinol Rev.* 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00083

33. Zelenova MA, Yurov YB, Vorsanova SG, lourov IY. Behavioral phenotypes in genetic syndromes associated with intellectual disability and autism. *Clin Neuro Neurological Res Int.* 2018;1(1):180001.

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

35. Yurov YB, Vorsanova SG, lourov IY, et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *J Med Genet.* 2007;44:521-525. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2007.049312>

36. Canton AP, Costa SS, Rodrigues TC, et al. Genome-wide screening of copy number variants in children born small for gestational age reveal several candidate genes involved in growth pathways. *Eur J Endocrinol.* 2014;EJE-14.

37. Stalman SE, Solanky N, Ishida M, et al. Genetic analyses in small-for-gestational-age newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):917-925. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01843>

38. Walden RV, Taylor SC, Hansen NI, et al. Major congenital anomalies place extremely low birth weight infants at higher risk for poor growth and developmental outcomes. *Pediatrics.* 2007;120(6):e1512.

39. Boardman JP, Walley A, Ball G, et al. Common genetic variants and risk of brain injury after preterm birth. *Pediatrics.* 2014;133(6):e1655-63.

40. Wu W, Clark EA, Manuck TA, et al. A genome-wide association study of spontaneous preterm birth in a European population. *F1000Research.* 2013;2:225. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-255.v1>

41. Zhang H, Baldwin DA, Bukowski RK, et al. A genome-wide association study of early spontaneous preterm delivery. *Genet Epidemiol.* 2015;39(3):217-226. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.21887>

42. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, et al. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *New Eng J Med.* 2017;377(12):1156-1167. DOI: 10.1056/NEJMoa1612665

43. Pappas A, Shankaran S, Hansen NI, et al. Outcome of extremely preterm infants (<1,000 g) with congenital heart defects from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(8):1415-1426. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0375-8>

Информация об авторах

Светлана Григорьевна Ворсанова, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

Оксана Сергеевна Куринная, кандидат биологических наук, научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ORCID: 0000-0002-7087-3929.

Юрий Борисович Юров, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующий лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ORCID: 0000-0002-9251-2286.

Мария Александровна Зеленова, кандидат биологических наук, научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ORCID: 0000-0001-7458-5396.

Елена Соломоновна Кешишян, доктор медицинских наук, профессор, врач высшей катего-

рии, руководитель научного отдела и научно-практического центра, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Виктория Юрьевна Воинова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ORCID: 0000-0001-8491-0228.

Ирина Александровна Демидова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Иван Юрьевич Юров, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», E-mail: ivan.Yurov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.

Information about the authors

Svetlana G. Vorsanova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4869-5361.

Oksana S. Kurinnaia, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics,

Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, ORCID: 0000-0002-7087-3929.

Yuri B. Yurov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, ORCID: 0000-0002-9251-2286.

Maria A. Zelenova, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, ORCID: 0000-0001-7458-5396.

Elena S. Keshishian, Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of the Highest Category, Head of the Scientific Department and the Scientific and Practical Center, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Victoria Y. Voinova, Doctor of Medical Sciences, Principal Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, ORCID: 0000-0001-8491-0228.

Irina A. Demidova, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center.

Ivan Y. Iourov, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory, Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Mental Health Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, E-mail: ivan.Yurov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4134-8367.

Статья поступила в редакцию 4 октября 2018 г.
Receipt date 2018 October 4.

Статья принята к публикации 21 декабря 2018 г.
Accepted for publication 2018 December 21.