

УДК 575: 616-007.12

# **ДУПЛИКАЦИЯ ГЕНА EDA У МАЛЬЧИКА С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ: МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ, БИОИНФОРМАТИЧЕСКОЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕДКОЙ ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ**

<sup>1,2,3</sup>Зеленова М.А., <sup>1,2,3</sup>Ворсанова С.Г., <sup>1,2,3</sup>Юров Ю.Б., <sup>1,2,3</sup>Куринная О.С.,  
<sup>1,2,3</sup>Воинова В.Ю., <sup>1,2,4</sup>Юров И.Ю.

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва;

<sup>2</sup>Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва;

<sup>4</sup>Российская Медицинская Академия Непрерывного Проффессионального Образования Минздрава России, Москва, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

В работе представлено описание мальчика 6 лет 10 месяцев с выраженной задержкой психоречевого развития, аутистическими проявлениями и другими аномалиями развития. Цитогенетическим исследованием с применением дифференциального окрашивания хромосом по длине аномалий не обнаружено. Молекулярное кариотипирование (аггау CGH) выявило CNV в участках Xq13.1, 10q26.13 и 17q21.31. Для определения вклада CNV в нарушение психики у ребенка был проведен биоинформатический анализ. В участке Xq13.1 локализован ген EDA, нарушение функционирования которого связано с эктодермальной дисплазией и недоразвитием (агенезией) зубов. Среди других CNV были выделены гены DDX8 (вовлечен в эмбриогенез и клеточный рост), ETV4 (активирует промоторы различных матричных металлопротеиназ), MEOX1 (играет роль в регуляции развития первичных сегментов тела). Психологические особенности ребенка были оценены с помощью специальных методик. Результат по оценочной шкале раннего детского аутизма CARS соответствовал тяжелой степени аутизма, психолого-образовательный тест (ПЕП) позволил определить общий психологический возраст ребенка и развитие пациента в различных функциональных сферах. Выявлена ассоциация аутистических проявлений и эктодермальной дисплазии с геном EDA. Показано, что комплекс современных молекулярно-цитогенетических, биоинформатических и психологических методов способствует выявлению причин нарушений развития психики при геномных перестройках, что в свою очередь является основой для разработки терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** расстройство аутистического спектра, задержка психоречевого развития, ген EDA, аггау CGH, CNV, биоинформатический анализ

## **DUPLICATION OF EDA GENE IN A BOY WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER AND DEVELOPMENTAL DELAY: MOLECULAR CYTOGENETIC, BIOINFORMATIC AND PSYCHOLOGICAL INVESTIGATION OF RARE GENOMIC PATHOLOGY**

<sup>1,2,3</sup>Zelenova M.A., <sup>1,2,3</sup>Vorsanova S.G., <sup>1,2,3</sup>Yurov Y.B., <sup>1,2,3</sup>Kurinnaya O.S.,  
<sup>1,2,3</sup>Voinova V.Y., <sup>1,2,4</sup>Yurov I.Y.

<sup>1</sup>Mental Health Research Center, Moscow;

<sup>2</sup>Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

<sup>3</sup>Moscow State University of Psychology & Education, Moscow;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ivan.iourov@gmail.com

The paper presents a boy aged 6 years 10 months with severe speech and developmental delay, autism spectrum disorder (ASD) and other developmental abnormalities. Cytogenetic study using G-banding karyotyping did not reveal any aberrations. Using molecular karyotyping (array CGH), we found CNVs spanning Xq13.1, 10q26.13 and 17q21.31 regions. Determining the contribution of CNVs to the boy's mental condition, we performed a bioinformatic analysis. An Xq13.1 region contains an EDA gene, mutations of which are associated with ectodermal dysplasia and tooth agenesis. Among other CNVs, we highlighted DDX8 (involved in embryogenesis and cell growth), ETV4 (activates the promoters of various matrix metalloproteinases), MEOX1 (contributes to somite development). Psychological characteristics of the child were assessed using special techniques. The result of CARS corresponded to severe autism, psychological and educational test (PEP) allowed us to determine general psychological age of the child and psychological development of the patient in different functional areas. It was assumed that ASD symptoms and ectodermal dysplasia were associated with EDA gene. It is shown that a complex of modern molecular cytogenetic, bioinformatic and psychological methods contributes to identification of causes in developmental disorders and an adequate assessment of mental disorders in genomic rearrangements, which in turn forms a basis for creating therapeutic strategies.

**Keywords:** autism spectrum disorder, development and speech delay, EDA gene, array CGH, CNV, bioinformatic analysis

Молекулярное кариотипирование, рекомендованное к проведению в случаях нарушения, врожденных пороков и микроаномалий развития, может выявлять генетическую причину заболеваний психики примерно в 50% случаев [5, 6, 12]. Данные об изменениях генома, полученные с помощью агау CGH или SNP агау, анализируются для определения частоты встречаемости перестроек в различных выборках, вовлеченности генов в геномные сети, межбелковых взаимодействий, экспрессии генов и других параметров [4, 10, 11]. Интерпретация результатов данного метода, позволяющая получить наиболее полную картину последствий нарушений генома у пациента, осуществляется при помощи биоинформатического подхода. Необходимость определения патогенных и непатогенных вариаций среди большого числа CNV, а также оценки возможных последствий нарушения работы локализованных в них генов, делает биоинформатическую технологию незаменимым методом интерпретации вариаций генома [9, 14, 19, 20]. Описание индивидуумов с нарушениями генома при помощи клинических методов диагностики и психологических методов позволяет составить представление о поврежденных и сохранных функциях пациента [2, 3, 13, 20]. Применение психологических методик играет значимую роль в случае наличия нарушений психики, в частности, умственной отсталости и расстройств аутистического спектра, у индивидуума с нарушением генома. Оценка степени выраженности нарушения интеллекта и поведения необходима при описании изменений молекулярных процессов. Обобщая данные, полученные при помощи молекулярно-генетических и психологических методик, можно определить терапевтическую стратегию и разработать план психологической коррекции с учетом особенностей отдельного пациента. Индивидуальный подход и комплексный анализ обеспечивают реализацию персонализированного подхода, который в настоящее время признается передовым в медицинской практике [1, 9].

### Цель исследования

Целью исследования являлось выявление генетических и психологических нарушений у ребенка с выраженной задержкой психоречевого развития, аутистическими проявлениями и микроаномалиями развития.

### Материалы и методы исследования

Материалом исследования являлись клетки крови ребенка 6 лет 10 месяцев. При цитогенетическом исследовании применяли методы дифференциального окрашивания хромосом по длине (G- и C- окрашивание). Молекулярное кариотипирование проводилось с использованием чипа фирмы Perkin Elmer (Constitutional

Chip® 4.0), с разрешением сканирования генома до 0,5 млн пн. Начальное определение статуса CNV (непатогенные, вероятно непатогенные, вероятно патогенные, патогенные вариации генома) проводилось согласно рекомендациям Американского Колледжа Медицинской Генетики [15]. Биоинформатический анализ проводился по описанной ранее оригинальной технологии [4, 11], суть которой заключалась в использовании методов отбора генов, основывающихся на геномных/эпигеномных базах данных, и стратегий ранжирования различных функциональных особенностей генов, данные о которых были получены из электронных ресурсов. Отбор генов проводился согласно функции, экспрессии, интерактому, данным о непатогенных вариациях и протеомных сетях (последствия мутации на уровне белка, межбелковые взаимодействия). Совмещая информацию, полученную из баз данных, с фенотипическими проявлениями пациентов, получали возможность идентифицировать гены – кандидаты [21]. Психологические параметры (степень выраженности аутистических проявлений и психологический возраст ребенка) оценивались с помощью оценочной шкалы раннего детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale, CARS) и психолого-образовательного теста (Psychoeducational profile, PEP).

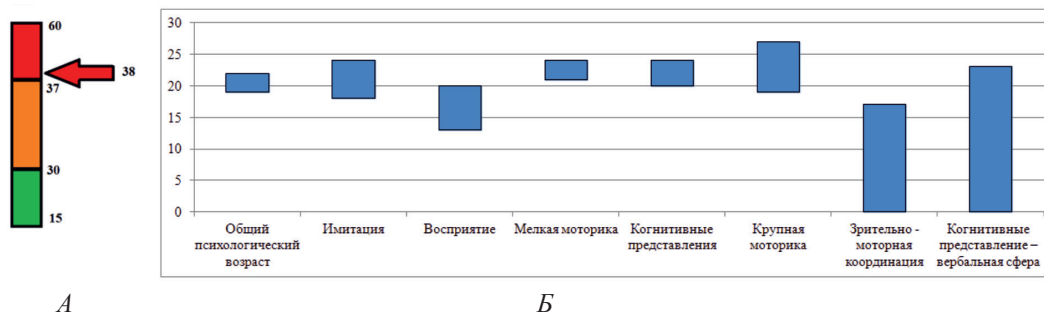
### Результаты исследования и их обсуждение

Мальчик 6 лет 10 месяцев (82 месяца) был направлен на генетическое консультирование с выраженной задержкой психоречевого развития и аутистическими проявлениями. У ребенка также отмечались оттопыренные ушные раковины, двигательные нарушения по спастическому типу в нижних конечностях, высокое физическое развитие, эктодермальная дисплазия, шалевидная мошонка, уменьшение гениталий, неправильный прикус и нарушение развития зубов. Ребенок родился на 36 неделе беременности от первых физиологических родов, массой тела 3200 г и длиной 52 см, от здоровых родителей 30 лет, не состоящих в кровнородственном браке.

При цитогенетическом исследовании хромосомных аномалий обнаружено не было. Молекулярное кариотипирование выявило вероятно патогенные CNV в виде дупликации участка Xq13.1(68,969,384–69,105,568, размер: 136184 пн), делеции 10q26.13(127,147,986–127,307,264, размер: 159278 пн) и дупликации 17q21.31(41,559,185–41,734,030 размер: 174845 пн). Для определения молекулярных механизмов нарушения психики у ребенка был проведен биоинформатический анализ. В участке Xq13.1 находится ген *EDA*, нарушение функционирования которого связано с эктодермальной дисплазией и агенезией зубов [8]. Ген *EDA* вовлечен в различные геномные сети: взаимодействие цитокинов, связывание белков, иммунная система, сигнальные пути цитокинов в иммунной системе, дифференциация эктодермы, связывание рецепторов. Белок, кодируемый данным геном, принадлежит к семейству фактора некроза

опухолей и участвует в процессах внутриутробного развития органов эктодермального происхождения [17]. Ранее были описаны вероятно патогенные и непатогенные делеции и инверсии, затрагивающие данный участок [16, 18], однако похожих дупликаций выявлено не было. В некоторых исследованиях, рассматривающих клинические проявления при делеции с вовлечением данного гена, отмечаются задержка психомоторного и психоречевого развития, но не аутистические проявления [20]. Ген *EDA* взаимодействует с генами *EDA2R* и *EDAR*, которые служат промежуточным звеном для активации транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и c-Jun N-терминальной киназы (JNK). В процессе передачи сигнала по пути SAPK (stress-activated protein kinase, протеин-киназа, активируемая стрессом)/JNK регулируется активность многих факторов транскрипции. NF-κB – это белковый комплекс, контролирующий транскрипцию, выработку цитокинов и жизнеспособность клетки. В связи с вовлеченностью гена *EDA* в геномные сети, имеющие отношение к цитокинам, стоит отметить, что цитокины являются межклеточными регуляторами и мобилизаторами клеток, участвующих в воспалительных процессах, а также процессах клеточного роста, дифференциации, гибели клеток, ангиогенеза и процессов развития и репарации, приводящих к восстановлению гомеостаза [17]. Обращая внимание на наличие у пациента эктодермальной дисплазии и нарушения развития зубов, можно предположить, что дупликация этого гена с высокой вероятностью имеет соответствующие фенотипические проявления. Нарушение функционирования головного мозга, как органа, развивающегося из эктодермы, вероятно, может быть следствием дупликации гена *EDA*, однако необходимо также иметь в виду гены, локализованные в участках других вероятно патогенных CNV. В участке делеции 10q26.13 гены, индексированные в OMIM, не выявлены. Дупликация 17q21.31 затрагивает гены *DHX8*, *ETV4*, *MEOX1*. Ген *DHX8* предположительно во-

влечен в эмбриогенез, рост и деление клетки; ген *ETV4* активирует промоторы различных матриксных металлопротеиназ, а *MEOX1* играет роль в регуляции развития первичных сегментов тела (сомитов) (таблица). Описаны дупликации в данном участке в контрольной группе [7]. Таким образом, результаты биоинформатического анализа позволяют предположить, что клинические проявления и нарушения психики у ребёнка обусловлены дупликацией гена *EDA*. Нарушения психики в виде особенностей когнитивного развития, снижения психологического возраста и тяжести аутистических проявлений ребенка были оценены с помощью психологических методик. Результат оценки мальчика по шкале раннего детского аутизма (CARS) был равен 38 баллам, что соответствует тяжелой степени аутизма. На обследовании ребенок демонстрировал стереотипные движения в виде раскачиваний, потирания и закрывания ушей. Внимание на предмете удерживал практически исключительно совместно со взрослым. На обращенную речь реагировал избирательно, откликался на имя и выполнял простые просьбы. Экспрессивная речь отсутствовала. Желания выражал изменением поведения, плачем. Психолого-образовательный тест РЕР позволил определить общий психологический возраст ребенка, который находился в промежутке от 19 до 22 месяцев, и развитие пациента в различных функциональных сферах, соответствовавшее следующему возрасту: имитация 18–24 месяца, восприятие 13–20 месяцев, мелкая моторика – 21–24 месяца, когнитивные представления – 20–24 месяца, крупная моторика 19–27 месяцев, зрительно – моторная координация 0–17 месяцев, когнитивные представления – вербальная сфера 0–23 месяца (рисунок). Таким образом, данные обследования мальчика 6 лет 10 месяцев с применением психологических методик позволили определить снижение психологического возраста ребёнка, тяжесть аутистических проявлений. Молекулярное кариотипирование и биоинформатический анализ позволили выявить предполагаемую генетическую причину нарушений.



Результаты обследования ребенка с помощью шкалы CARS (А) психолого-педагогического теста РЕР (Б). Возраст ребенка указан в месяцах, биологический возраст на момент исследования составлял 82 месяца

## Описание выявленных CNV и локализованных в них генов

| Аномалия генома                          | Ген   | Геномные сети, выявленные при помощи трех баз данных                        |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ассоциированное заболевание (по OMIM*)                     | Функция гена                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          |       | KEGG*                                                                       | Reactome*                                   | Gene Ontology*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Дупликация Xq13.1<br>размер: 136184 пн   | EDA   | Цитокин-цитокин взаимодействия (hsa04060)                                   | Иммунная система (R-HSA-168256)             | Связывание различных рецепторов и белков, в том числе фактора некроза опухоли (GO:0005102, GO:0005164, GO:0005515)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Агенезия зубов (313500), эктодермальная дисплазия (305100) | Кодируемый белок принадлежит к семейству фактора некроза опухоли и может быть вовлечен в передачу сигналов от клетки к клетке в процессе развития органов эктодермального происхождения.                                                                                                 |
| Делеция 10q26.13<br>размер: 159278 пн    |       |                                                                             |                                             | Гены, индексированные в OMIM, не выявлены.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Дупликация 17q21.31<br>размер: 174845 пн | DHX8  | Сплайсома (hsa03040)                                                        | –                                           | Связывание АТФ, различных белков, РНК (GO:0005524, GO:0005515, GO:0003723), регуляция активности АТФ-зависимой РНК хеликазы (GO:0004004) и сплайсинга мРНК (GO:0000398)                                                                                                                                                                                                                                                         | –                                                          | Относится к генам, регулирующим деление клетки. Вероятно, функционирует как АТФ-зависимая РНК-хеликаза, регулирующая высвобождение мРНК из сплайсосом после сплайсинга, до экспорта из ядра. Этот белок (вероятно) принимает участие в репликации вируса иммунодефицита человека типа 1. |
|                                          | ETV4  | Нарушение регуляции транскрипции при онкологических заболеваниях (hsa05202) | Сигнальный путь MAPK6/MAPK4 (R-HSA-5687128) | Специфичное связывание и активация транскрипции ДНК проксимального участка основного промотора РНК полимеразы II (GO:0000978, GO:0001077); связывание различных белков (GO:0005515); регуляция процессов, происходящих в ядре клетки (GO:0005634), нуклеоплазме (GO:0005654), ядрышке (GO:0005730); регуляция транскрипции с промотора РНК полимеразы II (GO:0006366) и аксонального наведения в моторных нейронах (GO:0008045) | –                                                          | Является регулятором транскрипции и участвует в различных процессах, включая рост нейронов, развитие молочных желез. Наблюдается повышенная экспрессия данного гена в опухолях различных типов.                                                                                          |
|                                          | MEOX1 | –                                                                           | –                                           | Специфичное связывание ДНК (GO:0001046) и проксимального участка основного промотора РНК полимеразы II (GO:0001077); регуляция развития первичных сегментов тела (сомитов) (GO:0001757); связывание хроматина (GO:0003682); специфичное связывание ДНК с фактором транскрипции (GO:0003700) и связывание различных белков (GO:0005515)                                                                                          | Синдром Клиппеля-Фейля (214300)                            | Кодируемый белок участвует в молекулярной сети, играющей роль в регуляции развития первичных сегментов тела (сомитов).                                                                                                                                                                   |

Примечание. \* KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (<http://www.genome.jp/kegg/>); Reactome (<http://www.reactome.org/pages/about/>); Gene ontology: Gene ontology Consortium (<http://www.geneontology.org/>); OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (<https://www.omim.org/>).

## Заключение

Биоинформатический анализ результатов молекулярного кариотипирования описываемого пациента с выраженной задержкой психоречевого развития, аутистическими проявлениями, эктодермальной дисплазией, нарушением развития зубов и другими микроаномалиями развития показал, что вышеперечисленные нарушения вероятнее всего ассоциированы с дупликацией гена *EDA*, который ранее был связан с эктодермальной дисплазией и агенезией зубов. Психологические методики позволили определить степень аутистических проявлений как тяжелую, а психологический возраст ребёнка составил 19–22 месяца (реальный возраст ребёнка соответствовал 82 месяцам). Дупликации, затрагивающие ген *EDA*, никогда ранее не были описаны у пациентов с аутистическими проявлениями и умственной отсталостью/задержкой развития. Настоящая работа показывает, что комплекс современных молекулярно-цитогенетических, биоинформатических и психологических методов способствует выявлению генетических причин психических заболеваний и адекватной оценке нарушений психики при геномных перестройках, что в свою очередь является основой для разработки терапевтических стратегий.

*Исследование осуществлено при частичной финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 17-04-01366 А).*

## Список литературы

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4–2. – С. 356–367.
2. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С. и др. Молекулярное кариотипирование: проблемы диагностики моногенных заболеваний без выявленных мутаций на примере синдромов аутистических расстройств (синдром Ретта). // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11–2. – С. 324–328.
3. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно-цитогенетической диагностике наследственных болезней. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 11. – С. 21.
4. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А. и др. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций. // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2–19. – С. 4209–4214.
5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. – М.: Издательство: Медпрактика-М, 2014. – 384 с.
6. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Коростелев С.А. и др. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 7. – С. 50–54.
7. Coe B.P., Witherspoon K., Rosenfeld J. A. et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. // Nature genetics. – 2014. – Том 46. – № 10. – С. 1063–1071.
8. Gaide O., Schneider P. Permanent correction of an inherited ectodermal dysplasia with recombinant EDA. // Nature medicine. – 2003. – Т. 9. – № 5. – С. 614–618.
9. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Yurov Y.B. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. // Molecular Cytogenetics. – 2015. – 8:82.
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Korostelev S.A. et al. Long contiguous stretches of homozygosity spanning shortly the imprinted loci are associated with intellectual disability, autism and/or epilepsy. // Molecular Cytogenetics. – 2015. – 8:77.
11. 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. // Molecular Cytogenetics. – 2014. – 7(1):98.
12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S. 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.
13. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T. et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. // Human Molecular Genetics. – 2009. – Т. 18. – № 14. – С. 2656–2669.
14. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. // Current Genomics. – 2012. – Т. 13. – № 6. – С. 477–488.
15. Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K., et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants // Genetics in Medicine. – 2011. – Т. 13. – № 7. – С. 680–685.
16. Levy S., Sutton G., Ng P. C. et al. The diploid genome sequence of an individual human. // PLoS Biol. – 2007. – 5(10) – e254.
17. Mikkola M.L., Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. // Cytokine Growth Factor Rev. – 2003. – № 14(3–4). – С. 211–24.
18. Shaikh T.H., Gai X., Perin J.C., et al. High-resolution mapping and analysis of copy number variations in the human genome: a data resource for clinical and research applications. // Genome research. – 2009. – Т. 19. – № 9. – С. 1682–1690.
19. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. // Current Bioinformatics. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 19–26.
20. Wieland I., Weidner C., Ciccone R et al. Contiguous gene deletions involving *EFNB1*, *OPHN1*, *PJA1* and *EDA* in patients with craniofrontonasal syndrome. // Clinical genetics. – 2007. – Т. 72. – № 6. – С. 506–516.
21. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Network-based classification of molecular cytogenetic data. // Current Bioinformatics. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 27–33.