

УДК 618.396:616-053.2:575

**ЦИТОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ  
У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ****<sup>1,2</sup>Ворсанова С.Г., <sup>1,2</sup>Куриная О.С., <sup>1,2</sup>Юров Ю.Б., <sup>1,2</sup>Зеленова М.А., <sup>1,2</sup>Воинова В.Ю.,  
<sup>1,2</sup>Демидова И.А., <sup>1</sup>Кешишян Е.С., <sup>1</sup>Яблонская М.И., <sup>1,2,3</sup>Юров И.Ю.**<sup>1</sup>*Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;*<sup>2</sup>*ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва;*<sup>3</sup>*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, e-mail: svorsanova@mail.ru*

С развитием цитогеномных технологий и внедрением их в медицинскую практику стало возможным выявлять геномные перестройки с недоступным ранее разрешением, в том числе и у детей, рождённых недоношенными. Подобные исследования в этих когортах детей практически не проводятся, не показана связь недоношенности с геномными аномалиями и различными нарушениями развития. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование когорты детей, родившихся в сроке до 37 недель беременности, с различными нарушениями развития и геномными аномалиями. Проведены цитогенетические и цитогеномные исследования вариаций генома в когорте, состоящей из 46 детей, родившихся в сроке от 25 до 37 недель с микроаномалиями и пороками развития (МАР и ВПР). Оценка результатов проводилась с помощью ранее разработанной биоинформатической технологии, необходимой для интерпретации фенотипических последствий геномных вариаций. У детей, родившихся недоношенными с ВПР и МАР, выявлены в 95,7% случаев различные нарушения генома, что позволяло предположить роль этих нарушений в клинических проявлениях и возможную их значимость в преждевременных родах. При цитогенетическом исследовании обнаружены численные и структурные аномалии хромосом в 13,0%. Мозаичные случаи нарушения генома, которые встречались совместно с регулярными, обнаружены в 23,9%. Делетии и дупликации генома встречались в одинаковом числе. По хромосоме X выявлены аномалии в большем числе случаев (30,4%) по сравнению с другими хромосомами. Практически у всех пациентов при катанестическом исследовании наблюдались нарушения психомоторного развития. При биоинформатическом анализе с использованием приоритизации генов у всех исследованных детей было выявлено большое число генов (около 1000), связанных с клинической картиной; среди них чаще всех встречался ген FMR1. Вариабельность полученных молекулярных и клинических результатов не позволяет провести корректные сопоставления патологической значимости геномных нарушений в плане рождения недоношенных и маловесных детей. Полученные нами данные и проведенный анализ может указывать на целесообразность и продолжение исследований, направленных на решение проблем недоношенности.

**Ключевые слова:** цитогеномные технологии, недоношенность, молекулярное карiotипирование, нарушение психомоторного и физического развития

**CYTOGENOMIC ANALYSIS OF GENETIC PATHOLOGY IN PRETERM INFANTS****<sup>1,2</sup>Vorsanova S.G., <sup>1,2</sup>Kurinnaya O.S., <sup>1,2</sup>Yurov Yu.B., <sup>1,2</sup>Zelenova M.A., <sup>1,2</sup>Voinova V.Yu.,  
<sup>1,2</sup>Demidova I.A., <sup>1</sup>Keshishyan E.S., <sup>1</sup>Yablonskaya M.I., <sup>1,2,3</sup>Iourov I.Yu.**<sup>1</sup>*Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;*<sup>2</sup>*Mental Health Research Center, Moscow;*<sup>3</sup>*Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: svorsanova@mail.ru*

Development of cytogenomic technologies and their introduction into medical practice allowed identification of genomic rearrangements with previously unavailable resolution including preterm infants. Such studies have practically not been carried out; the association between prematurity and genomic anomalies and various developmental disorders has not been shown. In this regard, the purpose of this work was to study the cohort of infants born before 37 weeks of gestation, with various developmental disorders and genomic anomalies. Cytogenetic and cytogenomic studies of genome variations have been conducted in the cohort consisting of 46 children born from 25 to 37 weeks of facial anomalies and developmental defects. Evaluation of the results was carried out using a previously developed bioinformatics technology for interpretation of the phenotypic effects of genomic variations. Infants born prematurely with congenital malformations and facial anomalies and later showing delayed psychomotor development presented with various genomic disorders. The latter were identified in 95.7% cases, which suggested the role of these disorders in clinical manifestations and their possible importance for premature birth. A cytogenetic study revealed numerical and structural abnormalities of chromosomes in 13.0%. Mosaic cases of genomic rearrangements that occurred in conjunction with regular ones were found in 23.9%. Genomic deletions and duplications were found in almost equal amount of cases. Chromosome X abnormalities were identified in a greater number of cases (30.4%) compared to other chromosomes. Practically all patients presented with psychomotor development disorders during the follow-up. A bioinformatic analysis using gene prioritization showed that a large number of genes (about 1000) associated with the clinical picture was identified in all the children studied; among them, the FMR1 gene was often encountered. The variability of the obtained molecular and clinical results does not allow making correct comparisons of the pathological significance of genomic disorders in terms of the birth of premature and low-weight infants. Our findings and analysis have revealed that such research is feasible and its conduction is necessary to solve the problems of prematurity.

**Keywords:** cytogenomic technologies, prematurity, molecular karyotyping, psychomotor development delay

С интенсивным развитием цитогеномных технологий, которые способны обнаруживать аномалии генома с недоступным ранее разрешением [1–3], обнаружен широкий спектр ранее неизвестных микроделеционных и микродупликационных синдромов [4, 5], а также выявлены многочисленные уникальные геномные (субхромосомные) аномалии, дающие значимую информацию относительно их происхождения и фенотипических последствий [6, 7]. Известно, что отдельные генные мутации могут стать причиной вариаций числа копий последовательностей ДНК (делеции/дупликации, анеуплоидии, транслокации), т.е. геномной или хромосомной нестабильности (CIN), проявляющейся в виде структурных или численных изменений хромосом [8, 9]. Цитогеномные технологии, включая биоинформатический анализ, дают возможность связать геномные изменения с конкретной клеточной патологией и фенотипическими проявлениями [10, 11].

Следует сказать, что недоношенные дети составляют наиболее уязвимую группу в плане нарушений психомоторного и физического развития, причем степень нарушения, по некоторым данным литературы, коррелирует с малой массой тела при рождении и гестационным возрастом [12–14]. С появлением цитогеномных технологий, включающих полногеномное сканирование несбалансированных хромосомных микроаномалий, с использованием молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах [15, 16], стало возможным выявление клинически значимых аномалий генома у детей с нарушениями психомоторного, физического развития, МАР и ВПР [2, 17, 18], включая и недоношенных детей [19, 20]. Это позволяет установить корреляцию фенотип-генотип и осуществлять прогнозирование дальнейшего развития ребенка, а также возможную коррекцию выявленных нарушений. Тем не менее подобные исследования в группах недоношенных детей (от 22 до 37 недель беременности) практически не проводились и не показана связь рождения недоношенных детей с различными аномалиями развития и геномными аномалиями.

Цель исследования: провести цитогеномные исследования вариаций генома в когорте из 46 детей, родившихся в сроке от 37 недель и ниже с небольшой массой тела, микроаномалиями и пороками развития.

#### Материалы и методы исследования

Проведены цитогенетические и цитогеномные исследования вариаций генома в когорте, состоящей из 46 детей с небольшой массой тела, микроаномалиями и пороками развития в сроке от 25 до 37 недель. 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 [1] под световым микроскопом при увеличении  $\times 1125$ .

Цитогеномное исследование проводили методом молекулярного кариотипирования, согласно ранее описанному протоколу, используя SNP/олигонуклеотидную микроматрицу с разрешением не менее 1 тысячи пн (Affymetrix) [6]. Оценка молекулярно-цитогенетических (цитогеномных) результатов проводилась с помощью ранее разработанной биоинформатической технологии [6], необходимой для корректной интерпретации фенотипических последствий различных геномных вариаций [17, 21]. Алгоритм исследования включает 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 [21, 22]. Изучение транскриптомных, метаболомных и интерактомных данных проводили с применением оригинальной биоинформатической технологии [21, 23]. Межбелковые взаимодействия оценивались с использованием ресурса Mentha.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемой когорте соотношение полов было следующее: мальчики : девочки – 19 : 27 (0,7), средний срок беременности – 32,9 недели (от 25 до 37 недель), средний вес – 2175,9 г (от 890 до 2670 г), средний возраст обращения в клинику – 2 года 2 мес. (от 7 мес. до 4,5 лет). Результаты клинических, цитогенетических и цитогеномных исследований представлены в таблице.

Анализируя результаты, представленные в таблице, следует сказать, что при цитогенетическом исследовании у 6 пациентов из 46 обследованных детей (13,0%) были выявлены следующие численные или структурные хромосомные аномалии: мозаицизм по моносомии хромосомы Y – кариотип 45,X[2]/46,XY[28] (случай № 9 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] (случай № 4, № 35); делеция хромосомы 14 (случай № 18) – кариотип 46,XX,del(14)(q32.3); делеция хромосомы 3 – кариотип 46,XX,del(3)(p27.5) (случай № 1); «дополнительный» материал на хромосоме 10 – кариотип 46,XX,add(10)(q26) (случай № 39). Кроме того, у трех пациентов (6,5%) была выявлена хромосомная нестабильность, одна из которых в виде анеуплоидии аутосом (№ 7, № 22, № 42). Известно, что аномалии хромосом в группах доношенных детей с задержкой психомоторного, физического развития, наличием МАР и ВПР встречаются от 10% до 18% [1, 17].

Клинические, цитогенетические и цитогеномные исследования пациентов, родившихся недоношенными с малой массой тела, различными микроаномалиями и врождёнными пороками развития

№ п/п	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, цитогеномные исследования
1	Дев.	1 г. 2 мес.	25	1080	Выраженная задержка моторного, психического и физического развития, микроцефалия, агенезия мозолистого тела, низко расположенные ушные раковины, незаращение большого родничка, тугоухость, крупные мягкие кисти с клинодактилией мизинцев. Кровнородственный брак – родители двоюродные сибсы. 46,XX,del(3)(p275) arr3p26.3(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)×2hms
2	Дев.	1 г. 3 мес.	27	960	Задержка психомоторного и физического развития (гипотрофия), микроцефалия, хронический обструктивный бронхит на фоне бронхолегочной дисплазии, выступающий лоб, гипертелоризм глазных щелей, нистагм, широкий нос, тонкая верхняя губа, гипоплазия челюстей, низко расположенные диспластичные ушные раковины, 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
3	Дев.	4 г. 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)×2
4	Дев.	1 г. 8 мес.	28	1220	Задержка внутриутробного, физического и психомоторного развития, мышечная гипотония, двусторонняя тугоухость 1-2 ст., выступающие теменные бугры, частичный птоз, эпикант, плоская переносица, маленький нос с выступающими вперед ноздрями, низко расположенные оттопыренные ушные раковины, высокое небо, гипоплазия нижней челюсти, короткая шея, ретрогнатия, гипертелоризм сосков, пупочная грыжа, «сандалевидная щель», сахарный диабет. 46,XX,del(2)(q37.?)1qh-,15cenh+ arrXq27.3(147,011,693-147,016,383)×3,2q37.3(237,772,848-242,783,384)×1
5	Дев.	1 г. 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 3 мес), 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)×3 arr17p13.3p13.2(18,900-6,295,959)×2hms
6	Дев.	2 г. 8 мес.	28	1440	Задержка психоречевого, физического развития, выступающие лобные бугры и затылок, низко расположенные ушные раковины с приросшими мочками и сглаженным рисунком, маленькие рот и нос со вздёрнутыми ноздрями, конусовидные пальцы, «сандалевидная» щель; мышечная гипотония, гидроцефалия, эпилепсия. 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

Продолжение таблицы					
№ п/п	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, цитогеномные исследования
7	Дев.	1 г. 9 мес.	28	2470	Задержка моторного развития, стридорозное дыхание, гипотония мышц, обструктивный рецидивирующий бронхит, макроцефалия/гидроцефалия, гипогликемия, транзиторная микрогематурия, повышение подвижности правой почки, ларингомалиция, плоское лицо, гиперметропический астигматизм, широкий кончик носа, низко расположенные ушные раковины, мелкие ямочки по задней поверхности завитка ушной раковины, открытое овальное окно, пупочная грыжа. 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
8	Мал.	9 мес.	29	1280	Задержка физического и моторного развития, мышечная гипотония, высокий лоб, узкие глазные щели, конусовидные пальцы, поперечная борозда на ладонях, деформированная грудная клетка. 46,XY,16qh-arrXp11.23(48,755,667-48,772,839)×2
9	Мал.	2 г. 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, косолопость. 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
10	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, экзофтальм, голубые склеры, низко расположенные диспластичные ушные раковины, высокий лоб, микрогнатия, короткая шея, узкая грудная клетка, брахицефалия, укороченные деформированные конечности, длинные пальцы кистей, поперечная складка на обеих ладонях, низко расположенное пупочное кольцо, гипоплазия сосков, кифоз в груднопоясничном 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 arr7q31.33q32.3(126,738,243-130,995,300)×2 hnz
11	Дев.	2 г.	30	1600	Выраженная задержка психомоторного развития, дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, гипотония, тугоухость 3-4 ст., плоское лицо, тонкие маленькие кисти и стопы, врожденный порок сердца. CHARGE синдром? Велокардиофациальный синдром? 46,XX arr5p13.1p12(42,486,051-42,705,764)×3arr2p12(80,286,980-81,343,256)×2hnmz
12	Дев.	1 г. 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

Продолжение таблицы					
№ п/п	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, цитогеномные исследования
13	Дев.	3 г. 6 мес.	31	1620	<p>Задержка психомоторного и физического развития, низкое физическое развитие с дефицитом массы тела по отношению к росту, выступающая средняя часть лба, расщелина неба, 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 паралич. На МРТ расширение большой цистерны мозга. Нельзя исключить кровнородственный брак. В родословной – расщелина губы и неба, задержка речевого развития.</p> <p>46,XX arrp12.3(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(42,632,846-47,843,826),17q21.33q22(49,752,580-53,364,300),17q24.2q24.3(66,551,009-70,197,291)×2hmsz</p>
14	Дев.	2 г. 3 мес.	31	1800	<p>Задержка психомоторного и психоречевого развития, микроцефалия, нарушение целенаправленных движений рук, стереотипии, гипотелоризм глазных щелей, эпикант, сходящееся альтернирующее косоглазие, крипторхизм, широкая переносица, гипоплазия крыльев носа, деформированные низко расположенные ушные раковины, брахидактилия, акромикрия, гипоспадия, двусторонний крипторхизм.</p> <p>46,XX arr1p13.1(116,228,033-116,242,507)×1,22q11.22(22,311,348-22,579,775)×3</p>
15	Дев.	2 г. 2 мес.	31	2450	<p>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.</p> <p>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</p>
16	Дев.	1 г. 9 мес.	32	1450	<p>Задержка внутриутробного и психоречевого развития, микроцефалия, эпикант, полные щеки и губы, врожденный порок сердца (открытое овальное окно, аневризма межпредсердной перегородки).</p> <p>46,XX arr10q24.2(100,478,904-100,488,874)×1,17p12p11.2(15,754,173-20,552,548)×1</p>
17	Мал.	1 г. 9 мес.	32	1850	<p>Задержка внутриутробного, физического и психомоторного развития, дефицит массы тела по отношению к росту, 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, гипоспадия, двусторонний крипторхизм, сакральный синус, передняя дистопия ануса.</p> <p>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</p>

Продолжение таблицы					
№ п/п	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, цитогеномные исследования
18	Дев.	1 г. 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, диспластичные ушные раковины, высокое небо, короткие V пальцы кистей, дефект межпредсердной перегородки, порок грудного и крестцового отделов позвоночника, дисплазия тазобедренных суставов, миопатия. 46,XX,del(14)(q32.3) arr 5q22.1(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
19	Мал.	3,5 г.	32	2620	Грубая задержка психомоторного и психоречевого развития, гипоплазия мозолистого тела и мозжечка, редкие волосы, участки алопеции на голове, макроцефалия, короткие глазные щели, маленькая нижняя челюсть, гемангиомы на затылке, нефропатия, брадикардия, аплазия почки, крипторхизм, гигантизм, крупные стопы, эктодермальная дисплазия. 46,XY arr 5q35.1q35.3(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(10,123,635-10,433,519)×3,17p12(15,590,106-15,854,769)×3
20	Дев.	1 г. 9 мес.	32	2650	Задержка психомоторного и физического развития, тугоухость, мышечная гипотония, выступающий лоб, плоский профиль лица, эпикант, плоская переносица, 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+ arr 1p36.33p36.22(849,466-9,722,348)×1
21	Мал.	2 г. 7 мес.	33	2480	Грубая задержка психомоторного развития, микроцефалия, частичная атрофия зрительных нервов, диспластичные ушные раковины, короткая шея, поперечная ладонная складка, эпилептическая активность на ЭЭГ, брахицефалия, спастический тетрапарез, микрогенитализм, бочкообразная грудная клетка. 46,XY arr Xp11.23(47,499,796-47,503,593)×0,6q25.3(160,162,305-160,169,866)×1,17q21.31(44,061,855-44,074,823)×1 arr 7q32.1q32.2(128,846,468-129,935,875)×2 hnz
22	Дев.	3 г. 6 мес.	33	2570	Задержка психомоторного и физического развития, мышечная гипотония, микроцефалия, нейропатия (снижение болевой чувствительности), 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 I пальцев кистей, укорочение проксимальных фаланг I пальцев кистей, кифосколиоз, «полые» стопы, инспираторный стрidor. 46,XX, хромосомная нестабильность arr 3p25.3(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

Продолжение таблицы					
№ п/п	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, цитогеномные исследования
23	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, III пальцев стоп. 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
24	Дев.	2 г. 1 мес.	34	2230	Задержка психомоторного и выраженная задержка физического развития, микроцефалия, агенезия мозолистого тела, выступающие лобные бугры, эпикант, широкие переносица и кончик носа, крупные низко расположенные ушные раковины, выраженный карриес, 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
25	Дев.	3 г. 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 пиелоектазия, 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
26	Мал.	1 г. 4 мес.	34	2650	Легкая задержка моторного, психоречевого и физического развития, макроцефалия, короткая шея, короткие глазные щели, плоская переносица, дефект межжелудочковой перегородки, недостаточность клапанов сердца, камптодактилия, короткие плечевые, бедренные кости и пальцы стоп, «шалевидная» мошонка, паховая грыжа. 46,XY,1phqh arr13q32.2(98,993,326-98,997,948)×1
27	Мал.	2 г. 1 мес.	35	2150	Выраженная задержка моторного, физического и психоречевого развития, гипоплазия мозолистого тела, киста прозрачной перегородки, частичная атрофия зрительных нервов, расходящееся косоглазие; удвоение левой почки, гипотрофия 2 ст. 46,XY,1phqh,14ps+ arr6q14.1(81,054,761-81,055,809)×3,15q11.2(25,421,593-25,430,243)×1
28	Мал.	3 г. 6 мес.	35	2400	Легкая степень умственной отсталости, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, эпилепсия с редкими приступами, «влялая» осанка, оперированная водянка яичка, 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, воронкообразная деформация грудной клетки, плоскостопие, паховая грыжа. 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

Продолжение таблицы					
№ п/п	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, цитогеномные исследования
29	Дев.	2 г. 6 мес.	35	2660	Задержка психомоторного и психоречевого развития, микроцефалия, синофриз, плоская переносица, 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(49,022,499-49,048,436)×1,16q22.2(71,396,138-71,408,527)×1
30	Мал.	1 г. 8 мес.	35	2670	Задержка психомоторного и психического развития, микроцефалия, плоский затылок, круглое плоское лицо, крупные мясистые оттопыренные ушные раковины, широкая переносица, короткая шея, «мыс вдовы», голову держит с 1 г., сидит с 14 мес., открытое овальное окно. 46,XY,9qh+ arr4q22.3q24(97,831,184-104,944,698),7q21.2q21.3(92,533,154-93,592,846)×2hмz
31	Дев.	1 г. 3 мес.	36	1650	Задержка внутриутробного, психомоторного развития, широкая переносица, 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
32	Мал.	2 г. 2 мес.	36	2400	Грубая задержка психомоторного и психоречевого развития, эпилепсия, аутизм, стереотипии, гипервентиляция, гипомимия и удлиненное 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
33	Мал.	1 г. 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. 46,XY arr11q21q25(93,219,941-134,938,470)×3,18q23(77,560,927-78,014,123)×1
34	Мал.	4 г. 6 мес.	36	2640	Задержка психоречевого развития, атипичный аутизм, макроцефалия, треугольная форма лица, запавшая переносица, оттопыренные деформированные ушные раковины, высокое небо, гипертелоризм сосков, доброкачественная гипербилирубинемия, дисфункция билиарного тракта, дисфункция хорд митрального клапана. 46,XY,1qh+,9phqh,9phqh 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

Продолжение таблицы					
№ п/п	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, цитогеномные исследования
35	Мал.	3 г. 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
36	Дев.	4 г. 6 мес.	36	2650	Задержка психоречевого, 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 9 мес. судороги и регресс развития: перестала сидеть, стоять, держать предметы. 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
37	Мал.	2 г. 8 мес.	36	2670	Выраженная задержка психомоторного и небольшая задержка речевого развития, аутизм, башенная форма черепа, гидроцефалия, увеличенные боковые желудочки мозга, гипотония мышц, удлиненное, плоское лицо, эпикант, пухлые губы, синдактилия I и II пальцев стоп, воронкообразная деформация грудной клетки, дополнительная поперечная трабекула в левом желудочке сердца. Регресс психомоторного 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
38	Мал.	1 г. 3 мес.	36	2650	Выраженная задержка психического, моторного и речевого развития, гидроцефалия, гипотония мышц, эпикант, короткие антимонголоидные глазные щели, утолщенная переносица, выступающие лобные бугры, рот в виде «шатра», маленькие ушные раковины, гипоплазия среднего пальца стоп, капиллярные гемангиомы на затылке, небольшого размера половые органы, 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
39	Дев.	7 мес.	37	2360	Задержка внутриутробного и физического развития, запавшая переносица, рот «карпа», эпикант, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, поликистоз легких. 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
40	Дев.	9 мес.	37	2590	Задержка моторного и физического развития, выраженная гипотония мышц, крупные оттопыренные ушные раковины, выраженный эпикант, длинные пальцы, астеническое телосложение, дефицит подкожно-жировой клетчатки, открытые овальное окно и артериальный проток. На ЭЭГ 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

Окончание таблицы					
№ п/п	Пол	Возраст обращения	Срок беременности (нед.)	Масса тела при рождении (г)	Клинические, цитогенетические, цитогеномные исследования
41	Дев.	12 мес.	37	2600	Задержка внутриутробного, психомоторного и психоречевого развития, мышечная гипотония, стереотипии, долихоцефалия, аномальная форма губ (скобкой), эпикант, короткие глазные щели, астигматизм, дефект межжелудочковой перегородки, нарушение глотания, не сидит, не ползает. 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
42	Мал.	1 г. 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
43	Дев.	1 г. 4 мес.	37	2650	Выраженная задержка психомоторного развития, микроцефалия, небольшая воронкообразная деформация грудной клетки, асимметрия лица в лобной области в виде вдавления справа, короткие глазные щели, диспластичные ушные раковины, готическое нёбо, аномальная форма пальцев стоп, гиперметропия высокой степени, открытое овальное окно; на МРТ увеличение желудочков. 46,XX,1phgh,9phgh,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)×2hмz
44	Мал.	2 г. 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, эпилепсия. 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
45	Дев.	9 мес.	37	2670	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, плоская переносица, рот «карпа», клинодактилия мизинцев, пигментированные пятна. 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
46	Мал.	2 г. 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, ретроцеребеллярная 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

Из таблицы видно, что из 46 пациентов у 44 (95,7%) были выявлены различные геномные нарушения: у 22 – крупные (от 500 тыс. пн и более) аномалии (47,8%), у 17 – вариации числа копий последовательности ДНК (CNV) (37,0%), у четырех – инtragenные перестройки (8,7%), у одного – наблюдалась только потеря гетерозиготности без других аномалий генома (2,2%). У двоих пациентов аномалий генома методом молекулярного кариотипирования выявлено не было (4,3%).

Геномные перестройки, включая сочетанные, выявлены у 18 из 46 (39,1%) пациентов с врожденными пороками сердца, у 10 (21,7%) – с нефрологическими нарушениями, у 5 (10,9%) – с расстройствами аутистического спектра, у 8 детей (17,4%) обнаружена эпилепсия (судороги/эпиактивность на ЭЭГ).

Количество всевозможных перестроек по разным группам хромосом в когорте из 46 детей было следующее:

По хромосоме X выявлены аномалии у 14 из 46 (30,4%) детей, среди них были дубликации, мозаичные дубликации, делеции и трипликации; по хромосоме Y – у 2 (4,3%), среди них дубликации и делеция.

Аномалии хромосомы 1 обнаружены у 10 детей (21,7%), среди них были делеции, дубликации, потери гетерозиготности (унипарентальные дисомии – УД), трипликация, перестройки хромосомы 2 – у 7 детей (15,2%), среди них делеции, трипликация, потеря гетерозиготности (УД). Аномалии хромосомы 3 встречались у 8 детей (17,4%), включая делеции, дубликации и трипликацию, потерю гетерозиготности (УД).

По хромосоме 4 аномалии встречались у 5 детей (10,9%), среди них делеции, дубликации, трипликация и потеря гетерозиготности (УД), а по хромосоме 5 – у 7 детей (15,2%), среди них дубликации, делеции, потери гетерозиготности (УД), мозаичная делеция и трипликация.

По хромосоме 6 аномалии были обнаружены у 9 детей (19,6%), среди них делеции, потери гетерозиготности (УД), дубликации и трипликация; по хромосоме 7 – у 12 детей (26,1%), среди них делеции, потери гетерозиготности (УД), дубликации, трипликация и мозаичная делеция; по хромосоме 8 – у 4 детей (8,7%), среди них делеции, потери гетерозиготности (УД), дубликации; по хромосоме 9 – у 7 детей (15,2%), среди них делеции, дубликации и трипликация; по хромосоме 10 – у 8 детей (17,4%), среди них дубликации, делеции, мозаичная дубликация, трипликация и потеря гетерозиготности (УД); по хромосоме 11 – у 6 детей (13,0%), среди них делеции, дубликации,

трипликация и потеря гетерозиготности (УД); по хромосоме 12 – у 3 детей (6,5%), среди них делеции, дубликации.

По хромосоме 13 аномалии генома обнаружены у 4 детей (8,7%), среди которых все делеции; по хромосоме 14 – у 2 детей (4,3%), среди них делеция, мозаичная делеция, дубликация и мозаичная дубликация; по хромосоме 15 – у 5 детей (10,9%), среди них делеции, потеря гетерозиготности (УД).

Аномалии по хромосоме 16 выявлены у 8 детей (17,4%), среди них делеции, дубликации, трипликации и мозаичная дубликация; по хромосоме 17 – у 9 детей (19,6%), среди них делеции, дубликации, потери гетерозиготности (УД), мозаичные делеция и дубликация, а также трипликация; по хромосоме 18 – у 3 детей (6,5%), среди них делеции, дубликация.

Аномалии по хромосоме 19 обнаружили у 2 детей (4,3%), среди них делеция и мозаичная делеция, а по хромосоме 20 – у 2 детей (4,3%), среди них также делеция и дубликация.

Аномалия по хромосоме 21 выявлена у 1 ребёнка (2,2%) – дубликация, а по хромосоме 22 у 3 детей (6,5%), среди них дубликации и делеция.

Анализируя геномные аномалии, следует отметить, что всего было выявлено 178 различных аномалий у всех представленных пациентов, из них больше всего по хромосоме X (11,2%), меньше по хромосомам Y, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22 (от 0,6 до 2,2%).

Следует отметить, что в исследуемой когорте из 46 детей более всего встречались делеции: у 34 пациентов (73,9%), почти в таком же числе выявлены дубликации: в 33 случаях (71,7%); трипликации у 11 пациентов (23,9%) и потери гетерозиготности (УД) в 10 случаях (21,7%). Мозаичные геномные нарушения встречались в 23,9% (11 случаев) и, как правило, совместно с регулярными перестройками. В когорте исследуемых детей мозаицизм выявлен по хромосомам 5, 7, 10, 14, 16, 17, 19 и X. По хромосомам X, 14 и 17 мозаицизм был выявлен в двух случаях, по остальным хромосомам мозаицизм встречался в одном случае. Следует отметить, что с разработкой современных цитогеномных технологий проблема мозаицизма интенсивно развивается многими лабораториями как у нас в стране, так и за рубежом [24].

Известно, что использование биоинформатических методов является необходимым при интерпретации полученных с помощью молекулярного кариотипирования (arrayCGH) данных для определения механизма заболевания. Одним из биоинформатических подходов к идентифика-

ции патогенности геномных перестроек и ассоциации варибельности последовательности ДНК с определенными фенотипическими признаками, является приоритизация генов-кандидатов [1, 21]. 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 осуществлять прогнозирование и коррекцию развития ребенка. В исследуемой когорте из 46 недоношенных детей при применении оригинального биоинформатического анализа выявлено большое число генов (более 1000), 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 характерными микроаномалиями лица; *PHF6* [OMIM:300414] – синдром Берьсона – 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 аномалиями 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.

Анализируя выявленные результаты, следует отметить, что повторяющиеся гены, обнаруженные в нашем исследовании, больше связаны с клиническими проявлениями (МАР, ВПР, задержкой психомоторного и психоречевого развития) [25–27], а связать их с недоношенностью и маловесностью пока не представляется возможным [28–30]. Варибельность полученных нами клинических и молекулярных результатов не позволяет провести корректные

сопоставления патологической значимости геномных нарушений в плане рождения недоношенных и маловесных детей.

Тем не менее совместное использование методов, направленных на исследование индивидуальных и межклеточных вариаций генома в сочетании с оригинальным биоинформатическим анализом, определяет патогенетическое значение вариаций генома [17, 26, 31] и основную причину как фенотипических проявлений геномных перестроек, связанных с механизмом заболевания [19, 25, 31] в каждом конкретном случае (персонафицированная геномика), так в изучении недоношенности.

### Заключение

Полученные нами данные обследования детей, родившихся в сроке беременности менее 37 недель и имевших клиническую картину с задержкой психомоторного развития в сочетании с мышечной гипотонией, гиподинамией, ВПР и МАР, выявили, что у 95,7% из них отмечались различные нарушения в геноме, что позволило предположить роль этих нарушений в клинических проявлениях и значимость их в преждевременных родах.

При цитогенетическом исследовании обнаружены численные и структурные аномалии хромосом в 13% случаев (СIN). При цитогеномном исследовании обнаружены как регулярные, так и мозаичные случаи (23,9%) нарушения генома. Следует отметить, что мозаичные случаи встречались совместно с регулярными. Делеции и дубликации генома встречались практически в одинаковом числе (34 и 33 случаев соответственно). По хромосоме X выявлены аномалии в большем числе (30,4%) детей. Геномные перестройки, включая сочетанные, обнаружены у 18 пациентов из 46 (39,1%) с врожденными пороками сердца, у 5 детей (10,9%) – с расстройствами аутистического спектра, у 10 (21,7%) – с нефрологическими нарушениями, у 8 детей (17,4%) обнаружена эпилепсия (судороги/эпиактивность на ЭЭГ). Пациенты в исследуемой когорте были с нарушением психомоторного развития в той или иной степени. При биоинформатическом анализе, используя приоритизацию генов, выявлены часто встречающиеся повторяющиеся гены в группе из 46 недоношенных детей, среди них были следующие: чаще всего выявлен 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]. Выявленные гены больше связаны с клиническими проявлениями (МАР, ВПР, задержкой психомоторного и психоречевого развития), а связать их с недоношенностью и маловесностью пока не представляется возможным из-за variability полученных молекулярных и клинических данных. Представленные клинические и молекулярные результаты не позволяют провести корректные сопоставления патологической значимости геномных нарушений у детей, рождённых недоношенными с малой массой тела. Однако можно предположить, что накопление данных по генетическим исследованиям – совместное использование цитогеномных и оригинальных биоинформатических технологий для исследования индивидуальных и межклеточных вариаций генома с анализом клинических проявлений – позволит охарактеризовать механизм заболевания в каждом отдельном случае (персонализированная геномика) и возможные ассоциации в рождении недоношенных и маловесных детей. Полученные нами данные и приведенный анализ могут указывать на целесообразность и продолжение исследований, направленных на решение проблем недоношенности.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА в рамках научного проекта № 18-515-34005.*

### Список литературы

1. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Юров И.Ю. Нестабильность хромосом в нервных клетках человека в норме и при нервно-психических заболеваниях // Генетика. 2010. Т. 46. № 10. С. 1352–1355.
2. Kloosterman W.P., Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Mol. Cytogenet.* 2014. V. 7:100. 5 p.
3. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Curr. Genom.* 2010. № 11. P. 440–446.
4. Carvill G.L., Mefford H.C. Microdeletion syndromes. *Curr. Opin. Genet.* 2013. V.23. № 3. P. 232–239.
5. Weise A., Mrasek K., Klein E., Mulatinho M., Llerena J.C. Jr, Hardekopf D., Pekova S., Bhatt S., Kosyakova N., Liehr T. Microdeletion and microduplication syndromes. *J. Histochem Cytochem.* 2012. V. 60. № 5. P. 346–358.
6. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Васин К.С., Юров Ю.Б. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций // Фундаментальные исследования. 2015. № 2–19. С. 4209–4214.
7. Heng H.H., Bremer S.W., Stevens J.B., Horne S.D., Liu G., Abdallah B.Y., Ye K.J., Ye C.J. Chromosomal instability (CIN): what it is and why it is crucial to cancer evolution. *Cancer Metastasis Rev.* 2013. V. 32. P. 325–340.
8. 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). P. 375–381.

9. Monangi N.K., Brockway H.M., House M., Zhang G., Muglia L.J. The genetics of preterm birth: Progress and promise. M: W.B. Saunders. In *Seminars in perinatology.* 2015. V. 39. № 8. P.574–583.

10. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. № 25 (1). P. 21–24.

11. Riegel M. Human molecular cytogenetics: from cells to nucleotides. *Genet. Mol. Biol.* 2014. V. 37. S1. P. 194–209.

12. Кешинян Е.С., Сахарова Е.С. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка // Лечащий врач. 2004. № 5. С. 57.

13. Bhutta A.T., Cleves M.A., Casey P.H., Cradock M.M., Anand K.J.S. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama.* 2002. № 288 (6). P.728–737.

14. Lunde A., Melve K.K., Gjessing H.K., Skjaerven R., Irgens L.M. 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. V. 165 (7). P. 734–741.

15. Bezold K.Y., Karjalainen M.K., Hallman M., Teramo K., Muglia, L.J. The genomics of preterm birth: from animal models to human studies. *Genome Med.* 2013. № 5 (4):34. 11 p.

16. Finken M.J., Van der Steen M., Smeets C.C., Walenkamp M.J., de Bruin C., Hokken-Koelega A., Wit J.M. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular-genetic evaluation and implications. *Endocrinol Rev.* 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00083.

17. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах in situ (HRCGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 8. С. 46–49.

18. 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. № 12 (1). P. 19–26.

19. Platt M.J., 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. V. 369. P.43–50.

20. Wit J.M., Van Duyvenvoorde H.A., Van Klinken J.B., Caliebe J., Bosch C.A., Lui J.C., Gijssbers A.C., Bakker E., Breuning M.H., Oostdijk W., Losekoot M., Baron J., Binder G., Ranke M.B., Ruivenkamp C.A. Copy number variants in short children born small for gestational age. *Horm. Res. Paediatr.* 2014. V. 82 (5). P. 310–318.

21. 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. V.7:98. P. 9.

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

23. Zhang H., Baldwin D.A., Bukowski R.K., Parry S., Xu Y., Song C., Andrews W.W., Saade G.R., Esplin M.S., Sadowsky Y., Reddy U.M., Ileki J., Varner M., Biggio J.R. Jr; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Genomic and Proteomic Network for PretermBirthResearch (GPN-PBR). A genome-wide association study of early spontaneous preterm delivery. *Genet epidemiol.* 2015. V. 39 (3). P. 217–226.

24. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A., Beresheva A.K., Kravetz V.S., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Voinova-Ulas V.Y., Gorbachevskaya N.L. Unex-

plained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *J. Med. Genet.* 2007. V. 44. P. 521–525.

25. Canton A.P., Canton A.P., Costa S.S., Rodrigues T.C., Bertola D.R., Malaquias A.C., Correa F.A., Arnhold I.J., Rosenberg C., de Lima Jorge A.A. 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.

26. Stalman S.E., Solanky N., Ishida M., Alemán-Charlet C., Abu-Amero S., Alders M., Alvizi L., Baird W., Demetriou C., Henneman P., James C., Knecht L.C., Leon L.J., Mannens M.M.A.M., Mul A.N., Nibbering N.A., Peskett E., Rezwan F.I., Ris-Stalpers C., Van der Post J.A.M., Kamp G.A., Plötz F.B., Wit J.M., Stanier P., Moore G.E., Hennekam R.C. Genetic analyses in small-for-gestational-age newborns. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. V. 103 (3). P. 917–925.

27. Walden R.V., Taylor S.C., Hansen N.I., Poole W.K., Stoll B.J., Abuelo D., Vohr B.R.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Major congenital anomalies place extremely low birth weight infants at higher risk for poor growth and developmental outcomes. *Pediatrics.* 2007. 120:e1512.

28. Boardman J.P., Walley A., Ball G., Takousis P., Krishnan M.L., Hughes-Carre L., Aljabar P., Serag A., King C.,

Merchant N., Srinivasan L., Froguel P., Hajnal J., Rueckert D., Counsell S., Edwards A.D. Common genetic variants and risk of brain injury after preterm birth. *Pediatrics.* 2014. 133(6):e1655-63.

29. Wu W., Clark E.A., Manuck T.A., Esplin M.S., Varner M.W., Jorde L.B. A genome-wide association study of spontaneous preterm birth in a European population. *F1000Research.* 2013. V. 2:225.

30. Zhang G., Feenstra B., Bacelis J., Liu X., Muglia L.M., Juodakis J., Miller D.E., Litterman N., Jiang P.P., Russell L., Hinds D.A., Hu Y., Weirauch M.T., Chen X., Chavan A.R., Wagner G.P., Pavličev M., Nnamani M.C., Maziarz J., Karjalainen M.K., Rämetsä M., Sengpiel V., Geller F., Boyd H.A., Palotie A., Momany A., Bedell B., Ryckman K.K., Huusko J.M., Forney C.R., Kottyan L.C., Hallman M., Teramo K., Nohr E.A., Davey Smith G., Melbye M., Jacobsson B., Muglia L.J. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *New Eng. J. Med.* 2017. V. 377 (12). P. 1156–1167.

31. Pappas A., Shankaran S., Hansen N.I., Bell E.F., Stoll B.J., Laptook A.R., Walsh M.C., Das A., Bara R., Hale E.C., Newman N.S., Boghossian N.S., Murray J.C., Cotten C.M., Adams-Chapman I., Hamrick S., Higgins R.D. 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. P.33:1415.