

ДУПЛИКАЦИЯ Hq12q13.2, ВЫЯВЛЕННАЯ У РЕБЁНКА В РАМКАХ СЕЛЕКТИВНОГО ЭКЗОМНОГО СКРИНИНГА

Докшукина А.А.¹,
Шубина Е.¹,
Масленников Д.Н.¹,
Саделов И.О.¹,
Толмачева Е.Р.¹,
Ионушене С.В.^{2,3},
Баирова Т.А.²,
Рычкова Л.В.²,
Трофимов Д.Ю.¹,
Дегтярев Д.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Опарина, 4, Россия)

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

³ ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.» (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Докшукина Алина Алексеевна,
e-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В рамках регионального пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых детей, который осуществляется на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, проводится молекулярно-генетическое обследование детей, соответствующих критериям включения в группу повышенного риска по реализации наследственных заболеваний. Обследуют детей не только с подозрением на генетическую этиологию состояния, но и с пограничными клинико-лабораторными проявлениями и малыми аномалиями развития. **Цель исследования.** Описать клинико-фенотипические особенности у пациента с выявленной ранее неописанной дупликацией Hq12q13.2 в неонатальном периоде.

Материалы и методы. Ребёнок был обследован в рамках регионального пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых детей. Из биологического образца венозной крови новорождённого была выделена ДНК, проведены последовательно полноэкзомное секвенирование и хромосомный микроматричный анализ. От законных представителей пробанда получены подписанные информированные добровольные согласия на публикацию данных обследования и фотографии ребёнка.

Результаты. У пациента, вошедшего в проект в соответствии с клиническими критериями формирования группы риска, по данным проведённого полноэкзомного секвенирования получены данные в пользу наличия ранее не описанной дупликации Hq12q13.2, подтверждённой референсным методом.

Обсуждение. У пробанда из настоящего клинического наблюдения с неспецифическими клиническими проявлениями в неонатальном периоде выявлена дупликация Hq12q13.2. Похожие дупликации описаны в литературе у трёх пациентов с врождёнными пороками развития, эпилепсией и задержкой психомоторного развития. Ранняя диагностика такого нарушения числа копий до появления тяжёлых клинических признаков заболевания позволит определить прогноз и тактику наблюдения и лечения пациента.

Заключение. Описанный случай дупликации Hq12q13.2 у пациента демонстрирует важность своевременного генетического анализа для оптимизации медико-генетического консультирования, сокращения диагностического поиска и улучшения прогноза для пациентов.

Ключевые слова: скрининг новорождённых, селективный скрининг, полноэкзомное секвенирование, хромосомный микроматричный анализ, оценка фенотипа, генетические заболевания

Для цитирования: Докшукина А.А., Шубина Е., Масленников Д.Н., Саделов И.О., Толмачева Е.Р., Ионушене С.В., Баирова Т.А., Рычкова Л.В., Трофимов Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Дупликация Hq12q13.2, выявленная у ребёнка в рамках селективного экзомного скрининга. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 61-68. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.7

Статья поступила: 27.06.2024

Статья принята: 26.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Xq12q13.2 DUPLICATION DETECTED IN A CHILD IN SELECTIVE EXOME SCREENING

Dokshukina A.A.¹,
 Shubina Je.¹,
 Maslennikov D.N.¹,
 Sadelov I.O.¹,
 Tolmacheva E.R.¹,
 Ionushene S.V.^{2,3},
 Bairova T.A.²,
 Rychkova L.V.²,
 Trofimov D.Yu.¹,
 Degtyarev D.N.¹

¹ National Medical Research Center
 for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
 named after Academician V.I. Kulakov
 (Oparina str. 4, Moscow 117997,
 Russian Federation)

² Scientific Centre for Family Health
 and Human Reproduction Problems
 (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
 Russian Federation)

³ Irkutsk City Perinatal Center
 named after M.S. Malinovsky
 (Surikova str. 16, Irkutsk 664025,
 Russian Federation)

Corresponding author:

Alina A. Dokshukina,

e-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com

ABSTRACT

Background. Within the framework of the regional pilot project on selective exome screening of newborn children, which is carried out on the basis of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, we conducted molecular genetic testing of children who meet the criteria for inclusion in the increased group of hereditary diseases. We examine not only children with suspected genetic etiology of the condition, but also children with borderline clinical and laboratory manifestations and minor developmental anomalies.

The aim of the study. To describe the clinical and phenotypic features of a patient with a previously undescribed Xq12q13.2 duplication detected in the neonatal period.

Materials and methods. The child was examined within the framework of a regional pilot project on selective exome screening of newborn children. DNA was isolated from a biological sample of venous blood of the newborn, and whole exome sequencing and chromosomal microarray analysis were performed. Signed informed voluntary consent for the publication of the examination data and a photograph of the child were obtained from the legal representatives of the proband.

Results. Data in favor of the presence of a previously undescribed Xq12q13.2 duplication, confirmed by the reference method were obtained in a patient included in the project in accordance with the clinical criteria for the formation of a risk group according to the data of the conducted whole exome sequencing.

Discussion. Xq12q13.2 duplication was detected in the proband from the present clinical observation with non-specific clinical manifestations in the neonatal period. Similar duplications have been described in the literature in three patients with congenital malformations, epilepsy and psychomotor retardation. Early diagnosis of such a copy number variation disorder before the appearance of severe clinical signs of the disease will allow determining the prognosis and tactics of observation and treatment of the patient.

Conclusion. The described case of Xq12q13.2 duplication in a patient demonstrates the importance of timely genetic analysis to optimize medical genetic counseling, reduce diagnostic search and improve prognosis for patients.

Key words: newborn screening, selective screening, whole exome sequencing, chromosomal microarray analysis, phenotype assessment, genetic diseases

Received: 27.06.2024

Accepted: 26.08.2024

Published: 25.09.2024

For citation: Dokshukina A.A., Shubina Je., Maslennikov D.N., Sadelov I.O., Tolmacheva E.R., Ionushene S.V., Bairova T.A., Rychkova L.V., Trofimov D.Yu., Degtyarev D.N. Xq12q13.2 duplication detected in a child in selective exome screening. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 61-68. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.7

ВВЕДЕНИЕ

Вариация числа копий (CNV, copy number variation), включающая потерю или увеличение относительно крупных сегментов геномной ДНК (делеции и дупликации), является одним из основных источников генетического разнообразия у человека [1]. Недавние исследования показали, что частота специфических для локусов мутаций *de novo* оказывается намного выше для CNV, чем для однонуклеотидных замен (SNP, single nucleotide polymorphism) [1, 2]. CNV составляют примерно 12–16 % генома человека, и в среднем у одного индивидуума можно обнаружить от 3 до 7 редких CNV [3, 4]. Роль CNV в патогенезе различных заболеваний в настоящее время привлекает всё больше внимания благодаря множеству сложных молекулярно-генетических технологий, способных обнаруживать различные CNV. По данным различных авторов, частота редких хромосомных аномалий составила 1 на 1000–2000 [5].

Для поиска крупных CNV, как правило, используют хромосомный микроматричный анализ. Анализ CNV по данным экзомного секвенирования затруднён из-за неравномерности покрытия, возникающей в результате обогащения целевыми фрагментами. Однако существуют инструменты, позволяющие выявлять CNV в данных полноэкзомного секвенирования [6], что в свою очередь значительно повышает долю пациентов, для которых удалось установить причину заболевания [7].

ЦЕЛЬ ПУБЛИКАЦИИ

Описание клинко-фенотипических проявлений в неонатальном периоде у пациента с выявленной дупликацией на X-хромосоме Xq12q13.1.

МЕТОДЫ

Ребёнок был обследован в рамках регионально-го пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых детей, который проводится на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России) [8].

Забор крови осуществлялся в пробирки с ЭДТА, биоматериал транспортировался в Биобанк ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Выделение ДНК происходило с использованием набора ДНК ПРОБА-МЧ МАКС (ДНК-Технология, Россия), согласно протоколу производителя. Полноэкзомное секвенирование выполняли с использованием прибора NovaSeq 6000 Illumina® (США), приготовление библиотек – с помощью DNA Prep (S) Tagmentation, IDT® Illumina® DNA/RNA UD Indexes (США) и xGen Exome Research Panel v. 2 (Integrated DNA Technologies, Inc., США) в соответствии с инструкциями производителя.

Для поиска CNV использовался собственный разработанный алгоритм. Анализ CNV проводился с использованием разработанного в лаборатории алгоритма, основанного на сравнении данных по покрытию с референсными образцами. Подтверждение наличия CNV, обнаруженного при анализе экзомных данных, проводилось методом хромосомного микроматричного анализа (ХМА) с использованием набора реактивов ThermoFisher CytoScan 750K array (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя. Комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России было одобрено проведение текущего исследования (протокол № 6 от 20.06.2024). От законных представителей проба́нда получены подписанные информированные добровольные согласия на публикацию данных обследования и фотографии ребёнка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Недоношенный мальчик Д. (ID W909) родился на сроке беременности 36 недель и 1 день от неродственного брака, 1-й беременности, 1-х родов. При обследовании во время беременности по результатам первого скрининга риски хромосомных аномалий и осложнений беременности оценены как низкие. По данным пренатальных ультразвуковых исследований была выявлена единственная артерия пуповины. Текущая беременность матери осложнилась холестазом беременных, железодефицитной анемией лёгкой степени и умеренной преэклампсией непосредственно перед родами. Ребёнок родился путём оперативных вагинальных родов с применением вакуум-экстракции в связи с признаками интранатальной гипоксии плода. Оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов, масса тела при рождении – 2880 г, длина тела – 49 см. Состояние ребёнка при рождении – средней степени тяжести, что связано с недоношенностью, морфофункциональной незрелостью и умеренной гипервозбудимостью на фоне перенесённой интранатальной гипоксии. В дальнейшем наблюдался в отделении патологии новорождённых и недоношенных детей ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.». Энтеральное кормление грудным молоком с рождения, усваивал хорошо. С рождения отмечались эпизоды ранней неонатальной гипогликемии, требовавшей внутривенной коррекции. К третьим суткам жизни эпизоды гипогликемии купированы. Дыхательных и гемодинамических нарушений не отмечалось, пассаж по кишечнику и мочеиспускание – без особенностей. Данные проведённого инструментального обследования представлены в таблице 1.

По данным клинко-лабораторного и инструментального обследования, ребёнок соответствовал критериям включения в группы риска по реализации генетических заболеваний в рамках пилотного проекта по селективному экзомному скринингу новорождённых.

При оценке фенотипа обращают на себя внимание непропорциональность тела за счёт укорочения ниж-

них конечностей. Также имеют место некоторое уменьшение размеров кистей и стоп (возможно, конституциональное), брахидактилия кистей и стоп, короткая шея, умеренная долихоцефалия; на левой ладони имеется поперечная борозда, на правой ладони – нет. У ребёнка высокий выпуклый лоб, телекант, эпикант, широкая вдавленная переносица, короткий вздёрнутый нос, острый кончик носа, короткая вдавленная коллумела, маленькие близкорасположенные ноздри, длинный глубокий фильтр, «лук Купидона», умеренный микропенис, но оба яичка опущены в мошонку (рис. 1). Кроме того, при спокойствии ребёнка на лбу закладываются необычные складки, похожие на букву λ (лямбда).

При полноэкзомном секвенировании была заподозрена дупликация участка хромосомы X (рис. 2а) с приблизительными границами chrX:67544000-72715000 (GRCh38), включающей 89 генов, в том числе гены *OPHN1*, *YIPF6*, *STARD8*, *EFNB1* и *PJA1*. Дупликации Xq12q13.1 меньшего размера, включающие гены

OPHN1, *YIPF6*, *STARD8*, *EFNB1* и *PJA1*, описаны как возникшие *de novo* у пациента с гипертелоризмом, широкой переносицей, низкопосаженными ушными раковинами, врождённой диафрагмальной грыжей и лёгкой задержкой развития [9] и у пациента с гипертелоризмом и задержкой развития (Decipher Patient: 426236). Выявленная дупликация была расценена как вероятно патогенная. Других патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с фенотипом, выявлено не было.

Для валидации и уточнения границ дупликации было проведено молекулярное кариотипирование на матрицах: наличие дупликации было подтверждено референсным методом, молекулярный кариотип определён как arr[GRCh37]Xq12q13.2(66050319_72169662)x2, что по GRCh38 соответствует chrX:66830477-72949827. В числе 98 вовлечённых генов – *OPHN1*, *YIPF6*, *STARD8*, *EFNB1* и *PJA1*. Незначительная разница границ определяется особенностями методов.

ТАБЛИЦА 1
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА Д.

Исследование	Результат
Нейросонография	Умеренные изменения эхогенности паренхимы головного мозга, больше в перивентрикулярной области
УЗИ внутренних органов и почек	Патологии не выявлено
ЭхоКГ	2 мышечных дефекта межжелудочковой перегородки (0,2 и 0,25 см), открытое овальное отверстие – 0,15 см
Осмотр офтальмолога	Без очаговой патологии
Осмотр детского хирурга	Врождённый порок развития: микропенис

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; ЭхоКГ – эхокардиография.

TABLE 1
RESULTS OF THE EXAMINATION OF PATIENT D.



РИС. 1.
Фенотип пациента Д. с дупликацией Xq12q13.2



FIG. 1.
Phenotype of patient D. with Xq12q13.2 duplication

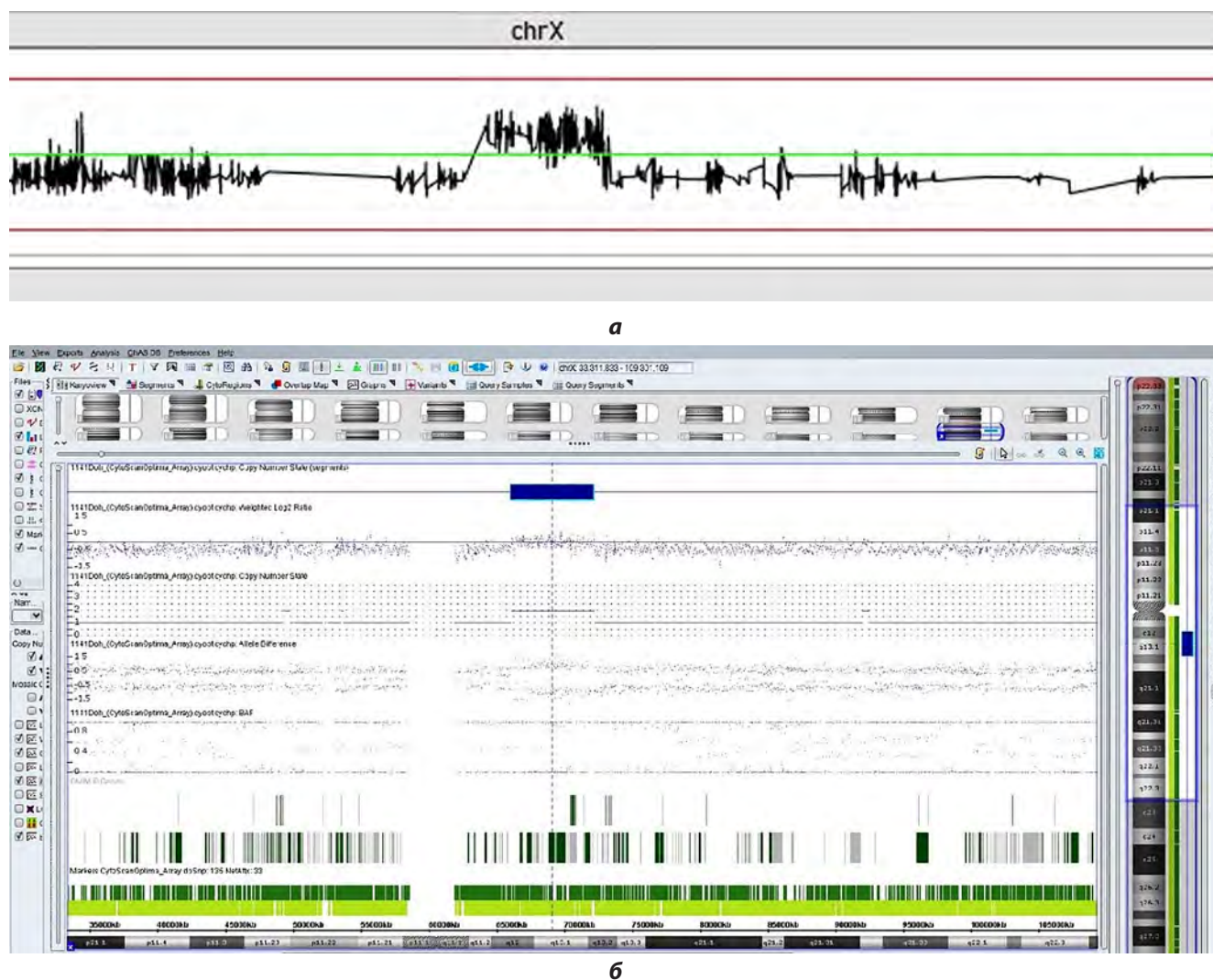


РИС. 2.
Визуализация дупликации участка хромосомы X по анализу данных покрытия, полученных методом NGS (а), и границы по результатам хромосомного микроматричного анализа у пациента (ID W909) на программном обеспечении Chromosome Analysis Suite Software (б)

FIG. 2.
Visualization of duplication of chromosome X region based on the analysis of coverage data obtained using NGS method (а); visualization of boundaries based on the results of chromosomal microarray analysis of a patient (ID W909) using Chromosome Analysis Suite Software (б)

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдромы хромосомных микроделений и микродупликаций (CNV) представляют собой высоко клинически гетерогенную группу заболеваний, вызванных делециями или дупликациями участков хромосом, которые невозможно выявить при стандартном исследовании кариотипа [10]. Основным преимуществом применения ХМА перед стандартным кариотипированием является его способность детектировать хромосомный дисбаланс в любом уникальном участке генома с высокой разрешающей способностью [11].

На сегодняшний день увеличивается количество описанных случаев CNV, связанных с наследственными заболеваниями. Наиболее часто показанием для проведения ХМА у детей в первые 3 года жизни является наличие таких клинических проявлений, как задержка

психоречевого и психомоторного развития, особенности фенотипа, мышечная гипотония, эпилепсия, судороги и другие [12, 13].

Существует множество исследований, посвящённых клиническому анализу известных синдромов с целью улучшения подходов к оценке симптомов по их диагностической значимости, выделяя постоянные, частые и ассоциированные симптомы [12, 13]. Важную роль при синдромологической оценке играет выявление микроаномалий развития, которые могут быть незначительными и неспецифичными, особенно в неонатальном периоде. Одной из основных проблем клинической оценки является высокая вариабельность клинических проявлений микроделений и микродупликаций, особенно в неонатальном периоде, и чаще выявление CNV происходит при появлении клинических признаков у пациента на этапе диагностического поиска уже после первого года жизни [14].

В нашем наблюдении пациент Д. был отнесён к группе повышенного риска на основе клинических критериев [8]. У него была выявлена и подтверждена дупликация Xq12q13.2, описанная в литературе ещё у трёх пациентов с аналогичными дупликациями. В клиническом наблюдении F. Petit и соавт. описывают пробанда с врождённой диафрагмальной грыжей, камптодактилией второго и третьего пальцев правой руки, низкорасположенным соском справа и эктопией левого яичка. Среди лицевых особенностей отмечались гипертелоризм, эпикант и раздвоенный кончик носа [9]. В статье M.F. Bedeschi и соавт. описано наблюдение мальчика, родившегося в удовлетворительном состоянии от неродственного брака. Физическое развитие всегда находилось на нижних границах нормы, при этом наблюдалось отставание в развитии крупной моторики, когнитивных и социальных навыков. В возрасте 2 лет он мог сидеть без поддержки, а ходьба была возможна только у опоры. Речевая активность началась с четырёх лет и состояла из нескольких отдельных слов. К 6 годам у него развились рецидивирующие мультифокальные припадки, которые купировались противосудорожными препаратами. Краниальная магнитно-резонансная томография, выполненная в 13 лет, выявила диффузное изменение сигнала, характеризующееся гиперинтенсивностью T2 супратенториального белого вещества с вовлечением мозолистого тела и задних плеч внутренних капсул [15]. Также в базе Decipher описана девочка с гипертелоризмом и задержкой психомоторного развития, аналогичными нашему пациенту (Decipher Patient: 426236). Клинические показатели и фенотипические особенности, описанные у других пациентов (отставание физического развития, психомоторные навыки, эпилепсия), у пациента Д. могли ещё не проявиться, что подчёркивает важность ранней дифференциальной диагностики микрохромосомных нарушений и позволяет прогнозировать течение заболевания и тактику динамического наблюдения.

Выявленная дупликация Xq12q13.2 у пробанда даёт возможность своевременно провести медико-генетическое консультирование семьи с определением дальнейшей тактики катamnестического наблюдения, прогноза заболевания, планирования индивидуальных программ реабилитации ещё на субклиническом этапе, провести психологическую подготовку родителей, а также позволяет избежать длительной «диагностической одиссеи».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариации числа копий представляют собой клинически гетерогенные генетические нарушения, характеризующиеся широким спектром симптомов, включая умственную отсталость, задержку психомоторного развития, врождённые множественные и изолированные пороки развития. Описанный случай дупликации Xq12q13.2 у пациента показывает, что в неонатальном периоде оценка малых аномалий развития и их сочетание оценить крайне сложно, фенотип пациента может быть не сформирован окончательно, некоторые клинические признаки мо-

гут появляться в более старшем возрасте. В этой связи применение подходов по отбору пациентов в группу риска с целью молекулярно-генетического обследования, а также анализ микроделеционных и микродупликационных ассоциаций по данным экзомного секвенирования даёт возможность оптимизировать медико-генетическое консультирование и сократить время диагностического поиска у пациентов. Тем самым определяются возможности прогнозировать течение заболевания, тактика наблюдения и лечения пробанда, а также тактика медико-генетического консультирования и обследования семьи пробанда с целью планирования последующих беременностей и рождения здорового потомства.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Соглашения с Минздравом России № 056-02-2024-214 от 15.02.2024.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lupski JR. Structural variation mutagenesis of the human genome: Impact on disease and evolution. *Environ Mol Mutagen*. 2015; 56(5): 419-436. doi: 10.1002/em.21943
2. Yuan H, Shanguan S, Li Z, Luo J, Su J, Yao R, et al. CNV profiles of Chinese pediatric patients with developmental disorders. *Genet Med*. 2021; 23(4): 669-678. doi: 10.1038/s41436-020-01048-y
3. Harel T, Lupski JR. Genomic disorders 20 years on – Mechanisms for clinical manifestations. *Clin Genet*. 2018; 93(3): 439-449. doi: 10.1111/cge.13146
4. 100,000 Genomes Project Pilot Investigators; Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, et al. 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care – Preliminary report. *N Engl J Med*. 2021; 385(20): 1868-1880. doi: 10.1056/NEJMoa2035790
5. Li YR, Glessner JT, Coe BP, Li J, Mohebnasab M, Chang X, et al. Rare copy number variants in over 100,000 European ancestry subjects reveal multiple disease associations. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 255. doi: 10.1038/s41467-019-13624-1
6. Gabriellaite M, Torp MH, Rasmussen MS, Andreu-Sánchez S, Vieira FG, Pedersen CB, et al. A comparison of tools for copy-number variation detection in germline whole exome and whole genome sequencing data. *Cancers*. 2021; 13(24): 6283. doi: 10.3390/cancers13246283
7. Louw N, Carstens N, Lombard Z; for DDD-Africa as members of the H3Africa Consortium. Incorporating CNV analysis improves the yield of exome sequencing for rare monogenic disorders – An important consideration for resource-constrained settings. *Front Genet*. 2023; 14: 1277784. doi: 10.3389/fgene.2023.1277784

8. Померанцева Е.А., Докшукина А.А., Дегтярева А.В., Масленников Д.Н., Трофимов Д.Ю., Дегтярев Д.Н. Критерии оценки фенотипа новорожденного для формирования группы повышенного риска генетических заболеваний. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022; 10(4): 47-53. [Pomerantseva EA, Dokshukina AA, Degtyareva AV, Maslennikov DN, Trofimov DYU, Degtyarev DN. Criteria of phenotype assessment of newborn for the group formation with increased risk of genetic diseases. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022; 10(4): 47-53. (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-47-53
9. Petit F, Andrieux J, Holder-Espinasse M, Bouquillon S, Pennaforte T, Storme L, et al. Xq12q13.1 microduplication encompassing the EFN1 gene in a boy with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Med Genet*. 2011; 54(5): e525-e527. doi: 10.1016/j.jmg.2011.06.011
10. Krepischi ACV, Villela D, da Costa SS, Mazzonetto PC, Schauben J, Migliavacca MP, et al. Chromosomal microarray analyses from 5778 patients with neurodevelopmental disorders and congenital anomalies in Brazil. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 15184. doi: 10.1038/s41598-022-19274-6
11. Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., Малышева О.В., Твеленева А.А., Миньженкова М.Е., и др. Рекомендации Рос-

- сийского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика*. 2023; 22(10): 3-47. [Lebedev IN, Shilova NV, Iurov IYu, Malysheva OV, Tveleneva AA, Minzhenkova ME, et al. Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for chromosomal microarray analysis. *Medical Genetics*. 2023; 22(10): 3-47. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
12. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril*. 2018; 109(2): 201-212. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.005
13. Teles TM, Paula CM, Ramos MG, Costa HB, Andrade CR, Coxir SA, et al. Frequency of chromosomal abnormalities in products of conception. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39(03): 110-114. doi: 10.1055/s-0037-1600521
14. Genovese A, Butler MG. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). *Int J Mol Sci*. 2020; 21(13): 4726. doi: 10.3390/ijms21134726
15. Bedeschi MF, Novelli A, Bernardini L, Parazzini C, Bianchi V, Torres B, et al. Association of syndromic mental retardation with an Xq12q13.1 duplication encompassing the oligophrenin 1 gene. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A: 1718-1724. doi: 10.1002/ajmg.a.32365

Сведения об авторах

Докшукина Алина Алексеевна – врач-генетик Института репродуктивной генетики, врач-неонатолог, научный сотрудник консультативного педиатрического отделения отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4424-0271>

Шубина Екатерина – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: e_shubina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4383-7428>

Масленников Дмитрий Николаевич – врач-генетик лаборатории анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: d_maslennikov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5916-0672>

Саделов Игорь Олегович – врач-генетик лаборатории анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: i_sadelov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5144-6307>

Толмачева Екатерина Ричардовна – научный сотрудник лаборатории анализа геномных данных Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: tetisae@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2901-0539>

Ионушен Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач анестезиолог-реаниматолог, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр им. Малиновского М.С.», e-mail: ionouche@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7660-2695>

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Трофимов Дмитрий Юрьевич – доктор биологических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор Института репродуктивной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: d_trofimov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>

Дегтярев Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: d.degtiarev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Information about the authors

Alina A. Dokshukina – Geneticist at the Institute of Reproductive Genetics, Neonatologist, Research Officer at the Pediatric Outpatient Department of the Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, E-mail: alina.dokshukina.gen@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4424-0271>

Jekaterina Shubina – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory for Genomic Data Analysis of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: e_shubina@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4383-7428>

Dmitry N. Maslennikov – Geneticist at the Laboratory for Genomic Data Analysis of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: d_maslennikov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5916-0672>

Igor O. Sadelov – Geneticist at the Laboratory for Genomic Data Analysis of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: i_sadelov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5144-6307>

Ekaterina R. Tolmacheva – Research Officer at the Laboratory for Genomic Data Analysis of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: tetisae@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2901-0539>

Svetlana V. Ionushene – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist-Reanimatologist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Anesthesiologist-Reanimatologist, Irkutsk City Perinatal Center named after M.S. Malinovsky, e-mail: ionouche@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7660-2695>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Dmitry Yu. Trofimov – Dr. Sc. (Biol.), Professor of the RAS, Corresponding Member of the RAS, Director of the Institute of Reproductive Genetics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: d_trofimov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>

Dmitriy N. Degtyarev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, e-mail: d.degtyarev@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>