

ЗАДЕРЖКА ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ И РАССТРОЙСТВО АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У РЕБЕНКА С ДЕЛЕЦИЕЙ КОРОТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 18: ПРИОРИТИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ-КАНДИДАТОВ

Васин К.С.^{1,2}, **Ворсанова С.Г.**^{1,2}, Колотий А.Д.^{1,2}, Куринная О.С.^{1,2}, Зеленова М.А.^{1,2}, Кравец В.С.^{1,2}, Смирнова О.А.¹, Курамагомедова Р.Г.², Юров И.Ю.^{1,2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва; e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

²Обособленное структурное подразделение федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева, Москва;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-) ассоциированы с редким хромосомным заболеванием и затрагивают либо часть, либо весь генетический материал соответствующего плеча хромосомы. Фенотипические проявления синдрома варьируют, но выделяют две основные формы заболевания: с грубыми пороками развития головного мозга и без таковых. В данной работе представлены результаты клинического, цитогенетического, молекулярно-цитогенетического и биоинформатического исследований 18p- у ребенка с задержкой психоречевого развития, расстройством аутистического спектра и микроаномалиями развития. В результате исследований была сформирована геномная сеть, нарушения которой вносят вклад в нарушение функционирования головного мозга. В геномную сеть вошли 15 генов: *NDUFV2*, *DLGAP1*, *TUBB6*, *EPB41L3*, *PTPRM*, *MTCL1*, *RAB31*, *SEH1L*, *LDLRAD4*, *RNMT*, *ANKRD12*, *GNAL*, *AFG3L2*, *LAMA1*, *PIEZO2*. Уменьшение числа копий последовательностей ДНК этих генов, вероятно, негативно сказывается на функционировании всей центральной нервной системы (ЦНС), приводя таким образом к развитию характерных симптомов. Настоящая работа на примере случая синдрома 18p- показывает возможности определения молекулярных механизмов, лежащих в основе нарушения развития ЦНС. Данная система анализа вариаций генома может быть особенно эффективна в случаях редких хромосомных болезней за счет того, что формирование индивидуальной геномной сети нарушений функционирования головного мозга может лечь в основу разработки персонализированной (индивидуальной) терапии.

Ключевые слова: аутизм, задержка психоречевого развития, хромосома 18, делеция короткого плеча хромосомы 18, биоинформатический анализ, молекулярное кариотипирование, геномные сети.

DEVELOPMENTAL SPEECH DELAY AND AUTISM IN AN INFANT WITH CHROMOSOME 18P DELETION: PRIORITIZING CANDIDATE PROCESSES

Vasin K.S.^{1,2}, **Vorsanova S.G.**^{1,2}, Kolotii A.D.^{1,2}, Kurinnaya O.S.^{1,2}, Zelenova M.A.^{1,2}, Kravets V.S.^{1,2}, Smirnova O.A.¹, Kuramagomedova R.G.², Iourov I.Y.^{1,2,3}

¹Mental Health Research Center, Moscow; e-mail: ivan.iourov@gmail.com;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, Moscow;

³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

Deletions of the short arm of chromosome 18 (18p-) are associated with a rare chromosomal disease affecting either a part or all the genetic material of the corresponding chromosome arm. The phenotypic manifestations of the syndrome vary, but two main forms of the disease may be highlighted: the one with gross malformations of the brain and the one without them. The current paper presents the results of clinical, cytogenetic, molecular cytogenetic, and bioinformatic studies of 18p- in a child with intellectual disability, autism spectrum disorder, and dimorphic features. As a result of the research, a genomic network was formed, the violations of which contribute to the disruption of the brain functioning. The genomic network included 15 genes: *NDUFV2*, *DLGAP1*, *TUBB6*, *EPB41L3*, *PTPRM*, *MTCL1*, *RAB31*, *SEH1L*, *LDLRAD4*, *RNMT*, *ANKRD12*, *GNAL*, *AFG3L2*, *LAMA1*, *PIEZO2*. The decrease of copy number of these genes is likely to negatively affect the functioning of the entire central nervous system (CNS), thus leading to the development of characteristic symptoms. The present work, using a case of the 18p- syndrome as an example, shows the possibility of determining the molecular mechanisms underlying

alterations to the CNS development. This way of analyzing the genome variations may be specifically effective in rare chromosomal diseases through the establishment of an individual genomic network of brain dysfunctions forming the basis for the development of personalized (individual) therapy.

Keywords: autism, developmental delay, chromosome 18, deletion of the short arm of chromosome 18, bioinformatic analysis, molecular karyotyping, genomic networks.

Делеции короткого плеча хромосомы 18, или моносомия 18p – это хромосомный синдром, связанный с полной или частичной потерей короткого плеча хромосомы 18. Впервые данную делецию описала группа ученых во главе с Жаном де Груши в 1963 г. [1]. Распространенность синдрома оценивается как 1:50 000 новорожденных детей, соотношение полов составляет 2:3 (М:Ж) [2, 3]. Большинство случаев (более 75%) являются результатом делеции *de novo*. В остальных случаях изменения генома наследуются от родителей – носителей сбалансированных структурных хромосомных перестроек с участием хромосомы 18 [3]. Изначально при данной хромосомной патологии у детей отмечали небольшой рост, лицевые микроаномалии (круглое лицо, птоз, диспластичные ушные раковины, тонкие губы, опущенные уголки рта, длинный фильтрум) и нарушения психики. С увеличением числа описанных случаев делеции 18p был расширен перечень фенотипических проявлений при этом синдроме, который на данный момент включает микроцефалию, голопроэнцефалию, клинодактилию, дистонию, короткую шею, аномалии зубов и пороки сердечно-сосудистой системы [4]. Данная делеция является синдромной и индексированной в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM:146390]. В литературе опубликовано несколько сотен клинических случаев подобных делеций. Выделяют два основных клинических варианта данного синдрома: с грубыми пороками «аринэнцефалической системы» (от циклопии до аринэнцефалии, этот вариант довольно редок) и с отсутствием пороков мозга. Клинические проявления обычно связаны с размером потерянного участка хромосомы 18, а именно с генами, локализованными в области делеции. Необходимо также учитывать сочетанные геномные аномалии, которые могут вносить свой вклад в развитие фенотипа [5, 6, 7]. Одной из ключевых задач при исследовании синдрома делеции 18p является определение генов, потеря которых влечет за собой развитие клинических проявлений. В различных работах был определен широкий спектр генов-кандидатов: *CETN1*, *TGIF1*, *LAMA1*, *GNAL*, *AFG3L2*, *PTPN2*, *SMCHD1*, *TWSG1*, *DLGAP1*, *LCCR30*, *ANKRD12*, *IMPA2*. Изменения в этих генах связывают с психическими и неврологическими нарушениями, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек и бесплодием [8]. Несмотря на то что данный синдром достаточно подробно исследован, работ, посвященных изучению механизмов развития психических нарушений при делеции 18p, практически нет. В связи с этим определение молекулярных механизмов развития заболевания как при данной делеции, так и при хромосомных аномалиях в целом является актуальной задачей современной медицинской генетики [9, 10, 11]. Понимание

механизмов развития патологии при делеции 18p может внести значимый вклад в разработку персонализированного лечения для данной группы пациентов.

В настоящей работе мы представляем результаты клинического, цитогенетического, молекулярно-цитогенетического и биоинформатического исследований делеции короткого плеча хромосомы 18 (18pter-p11.1) у ребенка 10 лет.

Целью настоящей работы являлось формирование геномной сети психических нарушений при синдромальной делеции 18p на основании молекулярно-цитогенетического и биоинформатического исследований хромосомной патологии у ребенка с нарушением психики и микроаномалиями развития.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе описывается мальчик 10 лет с задержкой психического развития, расстройством аутистического спектра, задержкой роста и микроаномалиями развития.

Цитогенетическое исследование. Препараты метафазных хромосом получали путем фиксации лимфоцитов периферической крови после культивирования *in vitro* в соответствии со стандартной методикой [12]. Цитогенетический анализ проводился при помощи дифференциального окрашивания хромосом по длине (GTG-и CBG-окрашивание) по общепринятым протоколам под световым микроскопом при увеличении $\times 1125$.

Молекулярно-цитогенетическое исследование. Молекулярно-цитогенетическое исследование проводилось с использованием SNP/олигонуклеотидной микроматрицы Affymetrix Cytoscan HD, содержащей 2 696 550 проб. Исследование методом молекулярного кариотипирования проводили согласно ранее описанному протоколу [13].

Биоинформатический анализ проводился с использованием оригинальной биоинформатической технологии, включающей в себя изучение транскриптомных, метаболомных и интерактомных данных [14], с целью приоритезации генов и процессов-кандидатов, а также определения корреляций и генотип-фенотип.

Исследование было одобрено этическим комитетом ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании ребенка были выявлены задержка психического развития, РАС, агрессивное поведение, задержка роста и микроаномалии развития (гипертелоризм глаз и сосков, деформированные ушные раковины, опущенные углы рта, тонкие губы, короткая шея, неполная кожная синдактилия I–II пальцев кистей).

В результате проведенного цитогенетического исследования у ребенка была обнаружена делеция короткого плеча хромосомы 18 (рис. 1). Кариотип ребенка после проведения стандартного цитогенетического исследования: 46,XY,del(18)(p11.1).

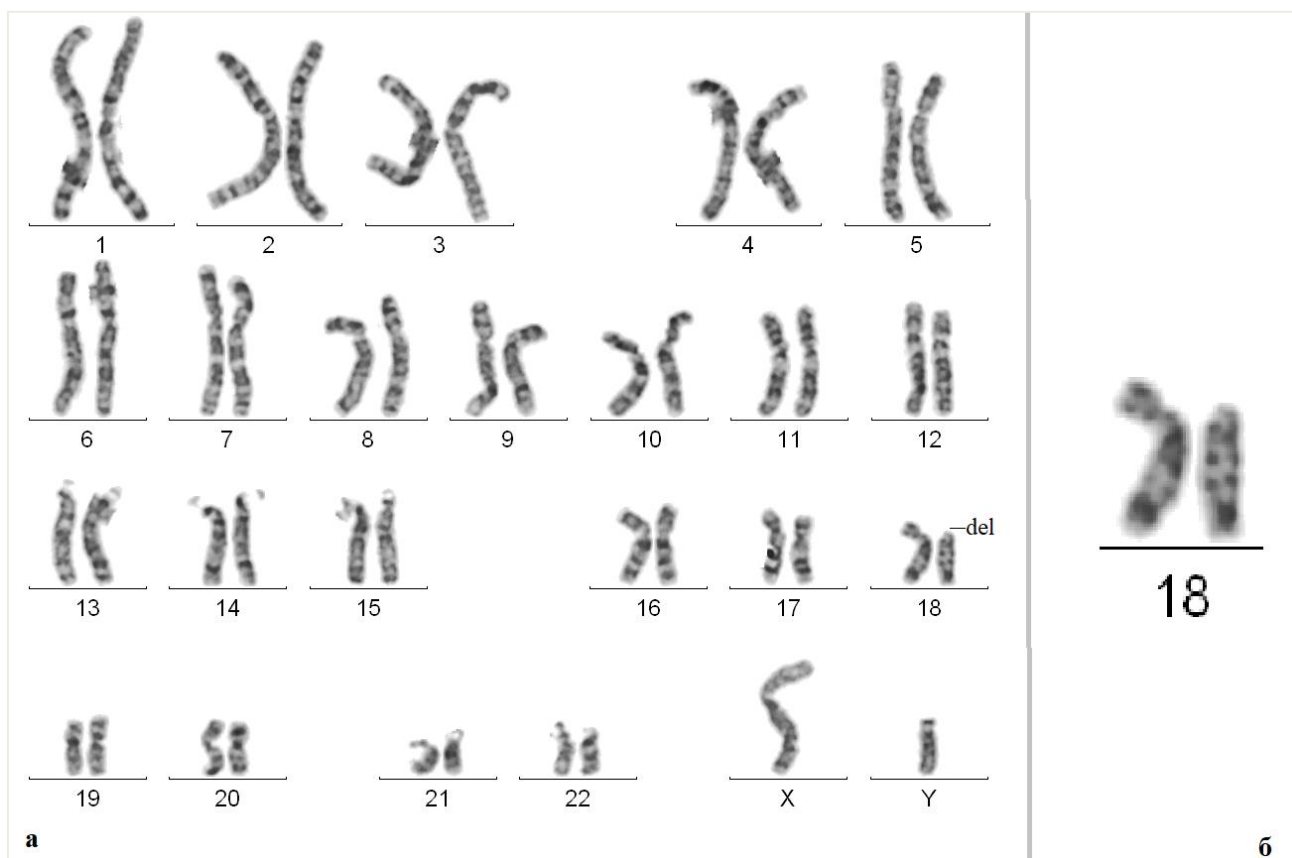


Рис. 1. Результаты цитогенетического исследования ребенка с делецией хромосомы 18, затрагивающей участок 18pter-p11.1. На рисунке (а) представлен кариотип пациента, на рисунке (б) – отдельно хромосомы 18 (слева хромосома без изменений, справа – хромосома 18 с делецией короткого плеча)

Для уточнения точек разрыва и размера потерянного участка хромосомы 18, а также поиска других возможных структурных вариаций генома ребенку было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование методом молекулярного кариотипирования (SNP array) с последующим биоинформатическим анализом. Исследование подтвердило наличие делеции, затрагивающей участок 18p11.32p11.21, размер которой составил примерно 15 млн пн (рис. 2). Результаты молекулярного кариотипирования согласно ISCN 2016: arr[CRCh37] 18p11.32p11.21(136226_15154053)×1.



Рис. 2. Результаты молекулярного кариотипирования: делеция 18p11.32p11.21 (отмечена красным цветом)

В дальнейшем был проведен биоинформатический анализ для приоритизации генов и процессов-кандидатов [15, 16, 17]. При этом использовались базы данных и ресурсы OMIM, NCBI Gene, UCSC Genome Browser, String, BioGPS, Gene Ontology, KEGG. В области делеции хромосомы 18 локализовано 115 генов, 57 из которых индексированы в базе данных OMIM, согласно программе анализа данных Chromosome Analysis Suite (ChAS), версия сборки генома (GRCh37/hg19). На первом этапе оценки вклада роли отдельных генов (локализованных в области делеции) в формирование фенотипических проявлений в описываемом случае был проведен анализ литературы и ассоциаций изменений в генах с клиническими проявлениями. Из 57 генов, индексированных в OMIM и расположенных в делетированном участке 18p11.32p11.21, 11 генов ассоциированы с описанными ранее заболеваниями (табл. 1): *SMCHD1* [OMIM:614982], *LPIN2* [OMIM:605519], *TGIF1* [OMIM:602630], *LAMA1* [OMIM:150320], *NDUFV2* [OMIM:600532], *APCDD1* [OMIM:607479], *PIEZO2* [OMIM:613629], *GNAL* [OMIM:139312], *TUBB6* [OMIM:615103], *AFG3L2* [OMIM:604581], *MC2R* [OMIM:607397].

Таблица 1

Гены, расположенные в делетированном участке 18p11.32p11.21, индексированные в OMIM и ассоциированные с известными клиническими проявлениями (данные извлечены из базы данных OMIM за март 2022 г).

Хромосомная локализация	Ген	Заболевания	Тип наследования

18p11.32	<i>SMCHD1</i>	Синдром BAMS (Босма-архинии микрофтальмии)	Аутосомно-доминантный
		Плече-лопаточно-лицевая дистрофия	Дигенно-доминантный
18p11.31	<i>LPIN2</i>	Синдром Маджида	Неизвестно
18p11.31	<i>TGIF1</i>	Голопрозэнцефалия	Аутосомно-доминантный
18p11.31	<i>LAMA1</i>	Синдром Поретти–Болтсхаузер	Аутосомно-рецессивный
18p11.22	<i>NDUFV2</i>	Недостаточность митохондриального комплекса I, тип 7	Аутосомно-рецессивный
18p11.22	<i>APCDD1</i>	Гипотрихоз	Аутосомно-доминантный
18p11.22-p11.21	<i>PIEZO2</i>	Синдром Мардена–Уокера	Аутосомно-доминантный
		Дистальный артрогрипоз, тип 3	Аутосомно-доминантный
		Дистальный артрогрипоз, тип 5	Аутосомно-доминантный
		Дистальный артрогрипоз с нарушением проприоцепции и осязания	Аутосомно-рецессивный
18p11.21	<i>GNAL</i>	Дистония-25	Аутосомно-доминантный
18p11.21	<i>TUBB6</i>	Паралич лицевого нерва, конгенитальный, с птозом и велофарингеальной дисфункцией	Аутосомно-доминантный
18p11.21	<i>AFG3L2</i>	Оптическая нейропатия-12	Аутосомно-доминантный
		Спастическая атаксия-5, аутосомно-рецессивная	Аутосомно-рецессивный

		Спиноцеребеллярная атаксия 28	Аутосомно-доминантный
18p11.21	<i>MC2R</i>	Глюкокортикоидная недостаточность вследствие невосприимчивости к АКТГ (семейная глюкокортикоидная недостаточность)	Аутосомно-рецессивный

По данным литературы, все представленные в таблице 1 заболевания или их признаки встречались у пациентов с делецией 18p [6, 7]. У исследуемого пациента ни один из моногенных синдромом, обозначенных выше, не был диагностирован. Однако у ребенка, так же как и при некоторых из данных состояний, присутствовали когнитивные нарушения. В данном случае особый интерес при корреляции генотип/фенотип для описываемого ребенка представляли гены *GNAL* и *AFG3L2*, аномалии в которых могут приводить к развитию двигательных нарушений. Изменения в генах *NDUFV2* и *LAMA1* были ассоциированы с развитием психических нарушений и гипотонии мышц, а в гене *PIEZO2* – с неврологическими нарушениями, гипотонией, микроаномалиями развития [18, 19]. Следующим этапом биоинформатического анализа при приоритизации генов-кандидатов являлся анализ экспрессии генов [14, 20]. Фильтрация генов производилась по уровню их экспрессии в клетках центральной нервной системы. В ходе оценки данных экспрессии 57 генов, локализованных в делетированном участке (согласно данным BioGPS (GeneAtlas U133A) [21]), было установлено, что повышенную экспрессию в различных областях головного мозга имеют 9 генов: *EPB41L3* [OMIM:605331], *PTPRM* [OMIM:176888], *MTCL1* [OMIM:615766], *RAB31* [OMIM:605694], *GNAL* [OMIM:139312], *SEH1L* [OMIM:609263], *LDLRAD4* [OMIM:606571], *RNMT* [OMIM:603514], *ANKRD12* [OMIM:610616]. На рисунке 3 представлены локализация генов в коротком плече хромосомы 18, а также участки мозга, в которых они имеют повышенную экспрессию относительно других тканей.

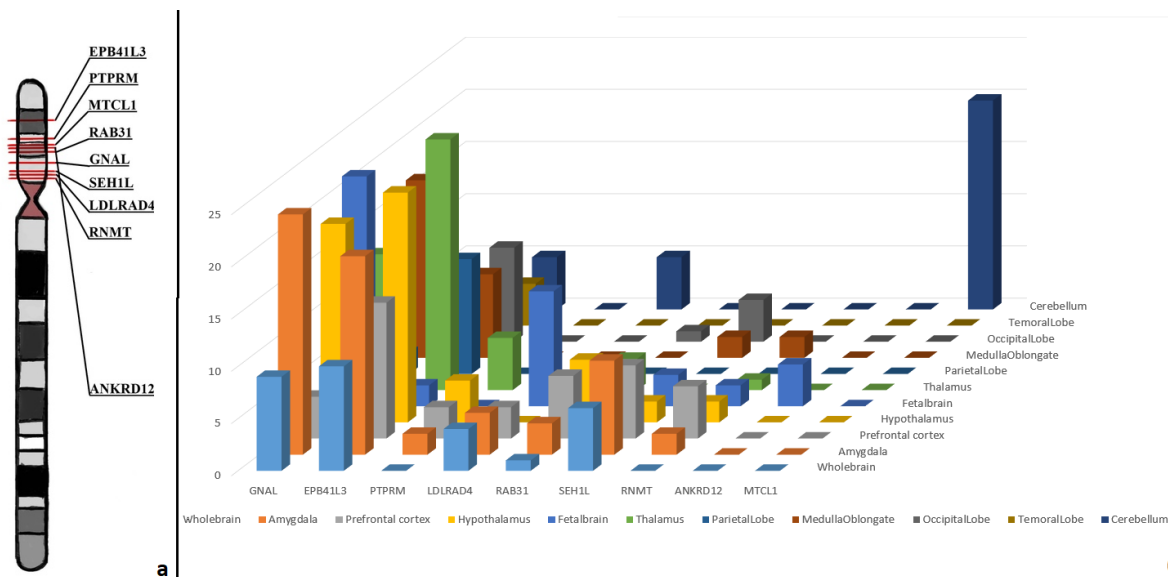


Рис. 3. (а) Локализация генов, расположенных в коротком плече хромосомы 18 и имеющих повышенную экспрессию в головном мозге; (б) профили экспрессии делетированных генов в различных областях головного мозга, полученные с помощью ресурса BioGPS [21]

Дополнительным параметром при приоритизации генов-кандидатов являлись их функциональная значимость и участие в значимых биологических процессах. В настоящем исследовании, в первую очередь, учитывались процессы, которые, согласно данным Киотской энциклопедии генов и геномов KEGG [22], являются ответственными за развитие и функционирование головного мозга. В этом контексте среди делетированных генов особый интерес представляют гены *NDUFV2*, *DLGAP1*, *GNAL*, *TUBB6*, участвующие в таких процессах, как аксональное наведение, функционирование глутаматергических и допаминергических синапсов, а также в процессах, приводящих к развитию нейродегенеративных заболеваний [23, 24]. Таким образом, на основании анализа литературных данных и ассоциаций с заболеваниями с использованием OMIM было приоритезировано 5 генов, на основании данных об экспрессии с использованием BioGPS – 9 генов, и еще 4 гена были приоритезированы на основании данных об их функциональной значимости с использованием KEGG. При этом некоторые гены были ассоциированы с психическими заболеваниями на основании сразу нескольких показателей. Например, ген *GNAL* имеет повышенную экспрессию в клетках головного мозга, участвует в функционировании допаминергического синапса. По данным литературы, anomalies гена *GNAL* связывают с развитием психических нарушений. Ген *NDUFV2* задействован в процессе нейродегенерации и, по данным литературы, anomalies данного гена связывают с развитием психических нарушений и гипотонией мышц. В результате трех основных этапов биоинформатического исследования всего было определено 15 генов-кандидатов (*NDUFV2*,

DLGAP1, TUBB6, EPB41L3, PTPRM, MTCL1, RAB31, SEH1L, LDLRAD4, RNMT, ANKRD12, GNAL, AFG3L2, LAMA1, PIEZO2), изменения в которых могут способствовать возникновению нарушений функционирования и развития головного мозга и, как следствие, развитию психических нарушений у исследуемого пациента [25]. На этапе интерактивного анализа все гены-кандидаты были объединены в геномную сеть заболевания и представлены на рисунке 4.

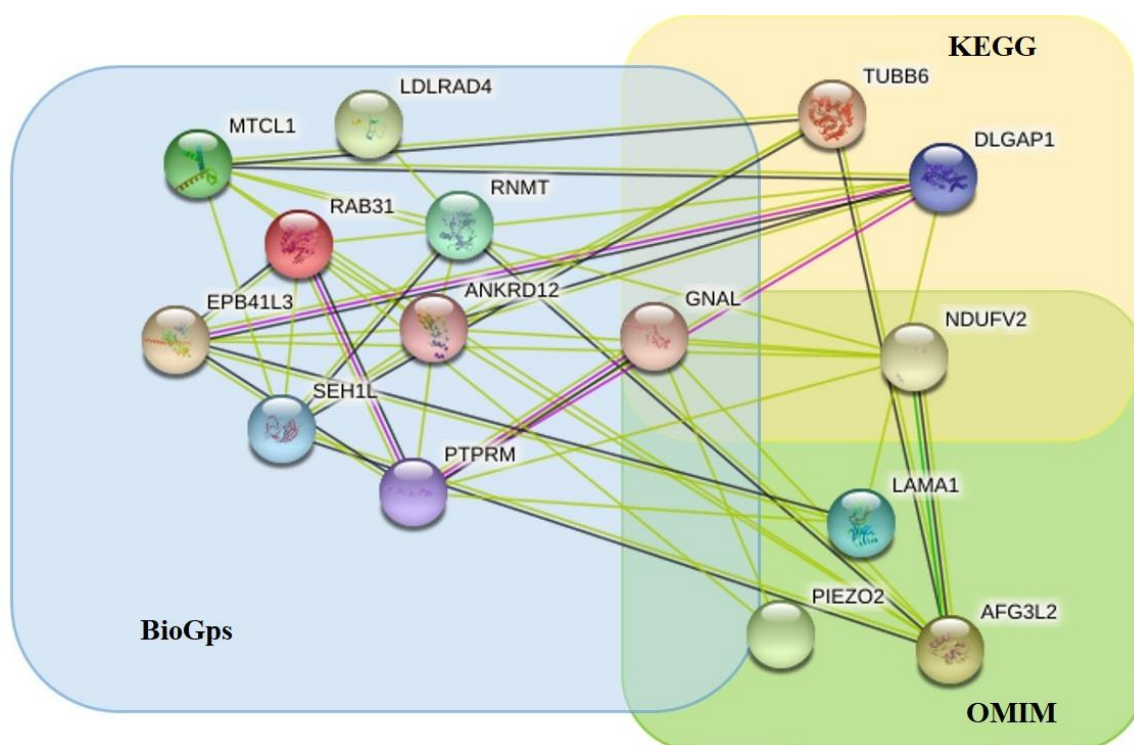


Рис. 4. На рисунке представлен интерактом генов-кандидатов, созданный с использованием STRING (подробнее см. <https://stringdb.org> [26]). Гены, имеющие повышенную экспрессию в мозге, находятся в зоне голубого квадрата (BioGps); гены, участвующие в процессах, связанных с развитием и функционированием мозга, – в желтом квадрате (KEGG); гены, ассоциированные с психическими заболеваниями, – в зоне зеленого квадрата (OMIM).

Нахождение в той или иной зоне говорит о причине приоритизации гена

Суммируя полученные данные, можно сделать выводы о том, что вариации числа копий последовательностей ДНК вышеописанных генов могут негативно сказываться на развитии и функционировании центральной нервной системы, приводя к развитию фенотипических проявлений у описываемого индивидуума. Использование оригинального алгоритма для приоритизации генов-кандидатов позволило полноценно изучить механизмы развития нервно-психических нарушений у пациента. Полученные результаты могут быть фундаментом для формирования персонализированных рекомендаций по ведению пациентов

с хромосомными аномалиями и повышения уровня медико-генетического консультирования подобных пациентов.

Заключение

В данной работе представлен случай синдромальной делеции короткого плеча хромосомы 18 у ребенка с расстройством аутистического спектра, психомоторными нарушениями и микроаномалиями развития. Были проведены цитогенетическое и молекулярно-цитогенетические исследования для точного определения объема потерянного генетического материала. С помощью оригинальной биоинформатической технологии были определены гены в участке делеции, оказывающие наиболее значимое влияние на развитие психических нарушений у ребенка. Данные гены были объединены в персонифицированную геномную сеть психических нарушений при делеции 18p11.32p11.21. Геномная сеть состояла из 15 генов: *NDUFV2*, *DLGAP1*, *TUBB6*, *EPB41L3*, *PTPRM*, *MTCL1*, *RAB31*, *SEH1L*, *LDLRAD4*, *RNMT*, *ANKRD12*, *GNAL*, *AFG3L2*, *LAMA1*, *PIEZO2*. Полученные данные о механизмах патогенеза данной хромосомной патологии могут быть использованы для разработки тактики ведения пациента и персонифицированной терапии. Описываемый случай хромосомной аномалии демонстрирует необходимость применения молекулярно-цитогенетических методов исследования с дальнейшим биоинформатическим анализом с целью определения механизмов возникновения геномных перестроек [27] и формирования индивидуальной геномной сети клинических проявлений и/или механизмов заболевания [10, 14].

Список литературы

1. de Grouchy J., Lamy M., Thieffry S., Arthuis M., Salmon C.H. Dysmorphie complexe avec oligophrenie: Deletion des bras courts d'un chromosome 17-18. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 1963. vol. 258. P. 1028-1029.
2. Turleau C. Monosomy 18p. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008. vol. 3. no. 1. P. 1-5.
3. Mello C.B., Bueno O.F.A., Benedetto L.M., Pimenta L.S.E., Takeno S.S., Melaragno M.I., Meloni V.A. Intellectual, adaptive and behavioural characteristics in four patients with 18p deletion syndrome. J. Intellect Disabil Res. 2019. vol. 3. P. 225-232.
4. Chen C.P., Lin S.P., Chern S.R., Wu P.S., Chen S.W., Lai S.T., Chuang T.Y., Chen W.L., Wang W. A 13-year-old girl with 18p deletion syndrome presenting Turner syndrome-like clinical features of short stature, short webbed neck, low posterior hair line, puffy eyelids and increased carrying angle of the elbows. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. 2018. vol. 57. P. 583-587.

5. Wester U., Bondeson M.L., Edeby C., Annerén G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: a genotype–phenotype correlation. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006. vol. 140. no. 11. P. 1164-1171.
6. Hasi-Zogaj M., Sebold C., Heard P., Carter E., Soileau B., Hill A., Rupert D., Perry B., Atkinson S., O'Donnell L., Gelfond J., Lancaster J., Fox P. T., Hale D. E., Cody J.D. A review of 18p deletions. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2015. vol. 169. no. 3. P. 251-264.
7. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Демидова И. А., Кравец В.С., Колотий А.Д., Васин К.С., Соловьев И.В., Юров И.Ю. Синдром делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-) у детей: возможности цитогенетической и молекулярноцитогенетической диагностики // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021. Т. 7. № 3. С. 257-271.
8. Sun H., Wan N., Wang X., Chang L., Cheng D. Genotype-phenotype analysis, neuropsychological assessment, and growth hormone response in a patient with 18p deletion syndrome. *Cytogenetic and genome research*. 2018. vol. 154. no. 2. P. 71-78.
9. Goyal M., Jain M., Singhal S., Nandimath K. 18p deletion syndrome: Case report with clinical consideration and management. *Contemporary clinical dentistry*. 2017. vol. 8. no. 4. P. 632.
10. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Зеленова М.А., Васин К.С., Юров Ю.Б. Причины и последствия геномной нестабильности при психических и нейродегенеративных заболеваниях // *Молекулярная Биология*. 2021. Т. 55. № 1. С. 42-53.
11. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Zelenova M.A., Kurinnaia O.S., Vasin K.S., Kutsev S.I. The cytogenomic "theory of everything": chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. vol. 21. art. 8328. P. 1-13.
12. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Современные достижения в молекулярно цитогенетической диагностике наследственных болезней // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005. № 11. С. 21-29.
13. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Юров Ю.Б. Классическая клиническая цитогенетика: учебное пособие. М.: Издательский дом Академии естествознания, 2021. 188 с.
14. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G. Network-based classification of molecular cytogenetic data. *Current Bioinformatics*. 2017. vol. 12. no. 1. P. 27-33.
15. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. The variome concept: focus on CNV variome. *Molecular Cytogenetics*. 2019. vol. 12. art. 52. P. 1-6.
16. Зеленова М.А., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Васин К.С., Шмитова Н.С., Юров И.Ю. Приоритизация процессов-кандидатов при умственной отсталости и аутизме на основе данных молекулярного кариотипирования о вариациях числа копий последовательностей

ДНК // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 3. С. 100-104.

17. Vasin K.S., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Shmitova N.S., Voinova V.Y., Iourov IY. Bioinformatic analysis of microduplications at 5p15.33: identification of *TPPP* as a candidate gene for autism and intellectual disability. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020. Т.6. № 4. P. 466-475.

18. Crosiers D., Blaumeiser B., Van Goethem G. Spectrum of movement disorders in 18p deletion syndrome. Movement disorders clinical practice. 2019. vol. 6. no. 1. P. 70-73.

19. Jin Q., Qiang R., Cai B., Wang X., Cai N., Zhen S., Zhai W. The genotype and phenotype of chromosome 18p deletion syndrome: Case series. Medicine. 2021. vol. 100. no. 18. P. e25777.

20. Sullivan P.F., Geschwind D.H. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. Cell. 2019. vol. 177. no. 1. P. 162-183.

21. Wu C., Jin X., Tsueng G., Afrasiabi C., Su A. BioGPS: building your own mash-up of gene annotations and expression profiles. Nucleic Acids Research. 2016. vol. 44. no. D1. P. D313-D316.

22. Kanehisa M., Furumichi M., Tanabe M., Sato Y., Morishima K. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. Nucleic acids research. 2017. vol. 45. no. D1. P. D353-D361.

23. Chen T., Wu Q., Zhang Y., Zhang D. *NDUFV2* regulates neuronal migration in the developing cerebral cortex through modulation of the multipolar–bipolar transition. Brain research. 2015. vol. 1625. P. 102-110.

24. Fan Z., Qian Y., Lu Q., Wang Y., Chang S., Yang L. *DLGAP1* and NMDA receptor-associated postsynaptic density protein genes influence executive function in attention deficit hyperactivity disorder. Brain and behavior. 2018. vol. 8. no. 2. P. e00914.

25. Wang X., Christian K.M., Song H., Ming G.L. Synaptic dysfunction in complex psychiatric disorders: from genetics to mechanisms. Genome medicine. 2018. vol. 10. no. 1. P. 1-3.

26. Szklarczyk D., Gable A.L., Lyon D. et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. Nucleic Acids Research. 2019. vol. 47. no. D1. P. D607-613.

27. Bursed B., Zamariolli M., Bellucco F.T., Melaragno M.I. Mechanisms of structural chromosomal rearrangement formation. Molecular Cytogenetics. 2022. vol. 15. no. 1. art. 23. P. 1-15.