

УДК 575.224.232

CNV У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ: МЕТА-АНАЛИЗ

© Д. А. Федотов^{1, *}, А. А. Кашеварова¹,
И. Н. Лебедев¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: dmitry.fedotov@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 06.10.2023 г.

После доработки 06.12.2023 г.

Принята к публикации 12.12.2023 г.

Обзор представляет собой комплексный анализ вариаций числа копий участков ДНК (CNV), обнаруженных у пациентов с нарушениями психомоторного развития (НПР) и опубликованных в мировой литературе, с применением специально разработанных критериев отбора. CNV охарактеризованы в отношении клинической значимости, типа изменения копийности (микроделеции/микродупликации), размера, происхождения и вовлеченных генов. Исследуемая выборка включала 3375 пациентов с НПР, среди которых патогенные и вероятно патогенные CNV, а также варианты с неопределенной клинической значимостью были обнаружены у 395 индивидов (12%). Хромосомные варианты из каждой категории выявлены у 89 (3%), 56 (2%) и 241 (7%) пациентов соответственно. Девять индивидов имели комбинации CNV разной клинической значимости. Количество микродупликаций незначительно преобладает над числом микроделеций (250 и 204 соответственно). Размер большей части CNV варьировал в диапазоне от 193 пар нуклеотидов до 400 кб и от 1 до 3 Мб (237 и 96 соответственно). 72 варианта возникли *de novo*, 165 были унаследованы. 87 CNV ассоциированы с 33 известными микроделеционными/микродупликационными синдромами. Наиболее часто встречались синдромы микродупликации 1q21.1 (7/395, 1.8%) (OMIM:612475), микроделеции 2p16.3 (9/395, 2.3%) (OMIM:614332), микроделеции 15q13.3 (7/395, 1.8%) (OMIM:612001), микроделеции 16p11.2 (9/395, 2.3%) (OMIM:611913) и микродупликации 22q11.2 (7/395, 1.8%) (OMIM:608363). В результате анализа обогащения было установлено, что патогенные CNV, как и варианты с неопределенной клинической значимостью, обогащены генами, ассоциированными с аномальным поведенческим/неврологическим фенотипом. Вероятно патогенные CNV включали гены, связанные с нарушениями нервной системы, а также гомеостаза/метаболизма.

Ключевые слова: вариации числа копий участков ДНК (copy number variation, CNV), нарушения психомоторного развития (НПР), интеллектуальные нарушения, расстройства аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

DOI: 10.31857/S0016675824050026 **EDN:** CJRONR

Нарушения психомоторного развития (НПР) представляют собой большую группу этиологически разнородных состояний, ассоциированных с поражениями нервной системы. НПР характеризуются нарушением когнитивных, речевых, моторных, а также социальных способностей и включают такие патологии как интеллектуальные расстройства, задержку речи, расстройства аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нарушения обучаемости и моторного развития [1]. Среди причин

НПР выделяют как средовые, так и генетические факторы. Генетические факторы включают моногенные формы наследственных болезней (X-сцепленные, аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные), экспансию тринуклеотидных повторов, числовые аномалии хромосом (моносомии и трисомии), а также структурные хромосомные варианты, которые представлены вариациями числа копий участков ДНК (Copy Number Variation, CNV) [2]. CNV представляют собой фрагмент ДНК размером более одной тысячи пар нуклеотидов, по

числу копий отличающийся от референсного генома [3]. С развитием молекулярно-генетических технологий стали выявлять структурные хромосомные варианты значительно более мелкого размера, и в настоящее время нижняя граница размера CNV составляет 50 пар нуклеотидов [4].

Среди возможных молекулярных эффектов CNV описаны такие, как изменение копийности одного или нескольких дозозависимых генов, входящих в состав варианта, эффект положения, образование химерного гена, а также гомозиготизация рецессивных мутаций и манифестация эффектов импринтинга. CNV могут изменять 3D-архитектуру генома, таким образом нарушая работу генов, не вовлеченных в аберрацию непосредственно, что значительно затрудняет интерпретацию их клинической значимости [5]. Кроме этого, CNV могут выступать в роли модифицирующих факторов. Например, ранее предложенная “двуударная модель” подразумевает аддитивный эффект CNV, при котором первая CNV (первый удар) создает сенситизированный генетический фон, предрасполагающий к появлению некоторых психоневрологических дисфункций, а вторая CNV/SNP (второй удар) способствует более тяжелому фенотипу [6]. Известно о явлении неполной пенетрантности в отношении CNV, при котором патологический эффект возникает не у всех носителей варианта [7].

За последние десятилетия произошло активное развитие молекулярно-цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования: хромосомный микроматричный анализ (Array Comparative Genomic Hybridization, aCGH), полноэкзомное и полногеномное секвенирование (Whole Exome Sequencing, WES и Whole Genome Sequencing, WGS). Это привело к описанию большого количества новых генных и хромосомных вариантов у пациентов с НПР и, соответственно, к значительному росту публикаций, описывающих генетические основы данной группы патологий. CNV являются важной этиологической составляющей НПР, и их спектр чрезвычайно многообразен. В ряде случаев в результате накопления данных о структурных хромосомных аберрациях в определенных регионах генома возможно выделить соответствующие микроделеционные/микродупликационные синдромы или, напротив, отнести CNV к разряду популяционного полиморфизма, распространенного у здоровых индивидов. Такие сведения накапливаются в Базе данных геномных вариантов (Database of Genomic Variants, DGV) [8], которая содержит CNV, обнаруженные у условно здоровых индивидов, а также в Базе данных геномных вариантов и фенотипов у человека (Database of Genomic Variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources, DECIPHER) и каталоге менделевского наследования у человека (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM),

включающих информацию о перестройках, выявленных у пациентов с различными патологиями, в том числе и с НПР [9, 10]. Однако в первую очередь информация о новых CNV появляется в виде отдельных публикаций, что делает интерпретацию патогенетической значимости вариантов при рутинном диагностическом исследовании значительно более трудоемким процессом. При выполнении данного исследования проведен анализ литературных данных с учетом строгих специально разработанных критериев с целью получения достоверной информации об особенностях CNV у пациентов с НПР.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено в соответствии с рекомендациями PRISMA [11] и представляет собой анализ публикаций, посвященных CNV при НПР и также находящихся в открытом доступе в базе NCBI PubMed [12]. Поиск статей проводился с использованием двух вариантов запросов – “neurodevelopmental disorders, copy number variation” ($n = 1410$) и “neurodevelopmental disorders, aCGH” ($n = 208$). Всего обнаружено 1618 публикаций. Далее проводился отбор публикаций с использованием следующих критериев включения:

обследованы пациенты с нарушениями психомоторного развития (нарушениями интеллектуального развития, задержкой речи, РАС, нарушениями обучаемости, моторного развития, СДВГ);

в публикации приведен полный список обнаруженных CNV с интерпретацией клинической значимости каждого варианта;

размер каждой CNV не превышает 10 Мб;

указана версия сборки генома;

публикация на английском языке;

публикация в свободном доступе.

Исследования, не соответствующие вышеуказанным критериям, исключались из мета-анализа. Большая часть публикаций была исключена из анализа, поскольку тема данных работ не соответствовала теме мета-анализа, исследование проводилось на выборке менее 10 индивидов, а также не содержало полного списка CNV (рис. 1). Для выполнения исследования была сформирована единая база данных, включающая все идентифицированные CNV (патогенные, вероятно патогенные и варианты с неопределенной клинической значимостью) (таблица 1 в Приложении). Классификация CNV осуществлялась авторами публикаций, данные которых включены в мета-анализ, с использованием рекомендации Американской коллегии по медицинской генетике и геномике (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) [3].

Все CNV представлены в сборке генома GRCh37/hg19. В случае если в публикации присутствовали варианты в другой версии сборки генома, координаты переводились в GRCh37/hg19 с использованием ресурса NCBI Remap [13].

**ХАРАКТЕРИСТИКА CNV
У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ
ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ**

После отбора статей в соответствии с заданными критериями включения в следующий этап анализа вошло только семь публикаций (табл. 1, рис. 2). Общая выборка составила 3375 индивидов, среди которых CNV были обнаружены у 395 (12%) (таблица 1 в Приложении). Всего было выявлено 454 CNV (204 микроделеции, 249 микродупликаций и одна микротрипликация). При этом 89 (3%) индивидов являлись носителями патогенных вариантов. Данные мета-анализа согласуются с литературными, согласно которым патогенные CNV среди пациентов с НПР встречаются с частотой до 15% [21]. Частота патогенных вариантов при расстройствах аутистического спектра составляет 9% [22]. Вероятно патогенные CNV и варианты с неопределенной клинической значимостью были идентифицированы у 56 (2%) и 241 (7%) пациентов соответственно. 82 индивида являлись носителями (21% – от общего числа пациентов с CNV) вариантов, ассоциированных с 33 известными микроделеционными и микродупликационными синдромами (табл. 2). Чаще всего встречались синдромы микродупликации 1q21.1 (7/395, 1.8%) (OMIM:612475), микроделеции 2p16.3 (OMIM: 614332) (9/395, 2.3%), микроделеции 15q13.3 (7/395, 1.8%) (OMIM: 612001), микроделеции 16p11.2 (9/395, 2.3%) (OMIM: 611913) и микродупликации 22q11.2 (7/395, 1.8%) (OMIM:

608363). Количество вариантов с неопределенной клинической значимостью в значительной степени преобладает над числом патогенных и вероятно патогенных CNV – 292 (64%), 99 (22%) и 63 (14%) соответственно.

CNV обнаружены на всех хромосомах. Наиболее обогащенными структурными aberrациями хромосомами являлись 1, 2, 7, 15, 16, X. Было обнаружено от 29 (хромосома 1) до 49 CNV (хромосома 16). Микроделеции в большей степени локализованы на хромосомах 2 и 15, при этом микродупликациями обогащены хромосомы 16 и X (рис. 3,а). Возможно, это связано с распределением сегментных дупликаций в геноме человека, являющихся субстратом для неаллельной гомологичной рекомбинации, обуславливающей формирование CNV [25]. Известно, что хромосома 16 является одной из самых богатых генами хромосом генома человека, а ее последовательность на 10% состоит из сегментных дупликаций, приводящих к нестабильности и, как следствие, к изменению числа копий участков ДНК [26]. Наибольшую представленность на X хромосоме CNV, ассоциированных с нарушением функций мозга, можно объяснить содержанием большого количества генов, экспрессирующихся в данном органе [27].

Среди патогенных CNV преимущественно встречались варианты на хромосомах 1, 2, 15, 16, 22 (от 9 до 16 CNV) (рис. 3,б). Только микроделеции были обнаружены на хромосомах 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 18, при этом только микродупликации были локализованы на хромосомах 4 и 14. Ни одного патогенного варианта не выявлено на хромосомах 10, 13, 19, 20, 21. На остальных хромосомах детектированы комбинации микроделеций и микродупликаций. При этом большее количество микроделеций

Таблица 1. Статьи, включенные в исследование

Количество пациентов	Количество CNV	Метод исследования	Ссылка
98	42	ХМА на микрочипах SurePrint G3 Microarray 4 × 180 K	[14]
98	49	ХМА на микрочипах SurePrint G3 Microarray 4 × 180 K	[15]
2691	203	ХМА на платформе Affymetrix CytoScan HD	[16]
68	13	ХМА на кастомных микрочипах 4 × 180 K	[17]
325	116	ХМА	[18]
15	9	ХМА на микрочипах BlueGnome CytoChip ISCA 8 × 60 K	[19]
80	22	SNP-микрочипы Illumina610-Quad; SNP-микрочипы Illumina OmniExpress; ХМА на микрочипах BlueGnome CytoChip ISCA 8 × 60 k v2.0 array	[20]

Примечание. ХМА – хромосомный микроматричный анализ.

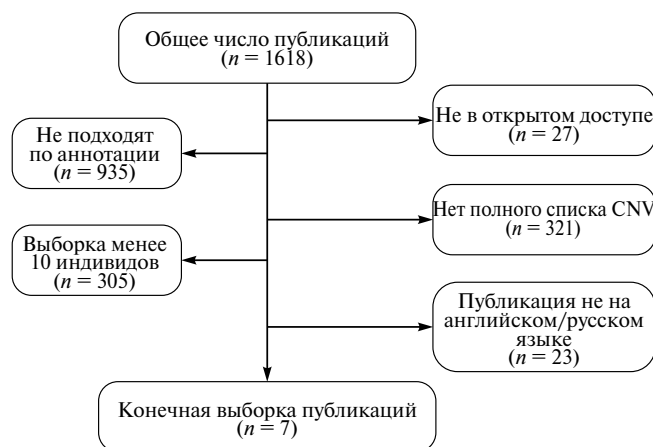


Рис. 1. Алгоритм поиска публикаций (NCBI PubMed) [12]. Последняя дата обращения – 01.05.2023.

обнаружено на хромосоме 2; патогенные микроудупликации на данной хромосоме выявлены не были.

Вероятно патогенные CNV были обнаружены на всех хромосомах, кроме 4, 5 и 13 (рис. 3,в). Микроделециями была обогащена хромосома 2, как и в случае с патогенными перестройками. При этом большая часть микроудупликаций локализована на хромосоме X, микроделений на данной хромосоме обнаружено не было.

Варианты с неопределенной клинической значимостью в большинстве случаев встречались на хромосомах 7, 15, 16 и X (от 20 до 31 CNV) (рис. 3,г). Как микроделеции, так и микроудупликации локализованы на всех хромосомах, кроме хромосом 14 и 22, которые включали только микроудупликации. Микроделециями обогащена хромосома 15, а микроудупликациями хромосомы 16 и X.

Среди всех CNV наблюдается незначительное преобладание микроудупликаций над микроделециями – 250 (55%) и 204 (45%) соответственно (рис. 4,а). Среди патогенных CNV большую часть вариантов составляют микроделеции – 62 (63%). Напротив, среди вероятно патогенных вариантов и CNV с неопределенной клинической значимостью чаще выявлены микроудупликации – 33 (52%) и 180 (62%) соответственно (рис. 4,б). Считается, что микроделеции, в силу своих молекулярных эффектов, более патогенны, чем микроудупликации. Однако в то же время преобладание микроделений может указывать на вероятную недооценку патогенного эффекта микроудупликаций [28].

Для 237 из 454 вариантов у 202 (51%) из 395 пациентов с CNV было известно их происхождение. Для 42 (9%) CNV у 34 (9%) индивидов был определен унаследованный характер вариантов без

уточнения материнского или отцовского происхождения. Среди патогенных микроделений подавляющее большинство перестроек возникли *de novo* – 26 (79%). Патогенные микроудупликации чаще были унаследованными – 9 вариантов (53%) (рис. 5,а). При этом среди патогенных CNV преобладают возникшие *de novo* микроделеции ($p = 0.023$). Напротив, в группе вероятно патогенных CNV, среди микроделений и микроудупликаций, чаще встречались унаследованные варианты – 17 (68%) и 16 (73%) соответственно (рис. 5,б). Статистически значимых различий между частотами микроделений и микроудупликаций выявлено не было ($p = 0.724$). Аналогичная картина наблюдалась и среди CNV с неопределенной клинической значимостью. Количество унаследованных микроделений в данной группе составляет 38 (79%), а микроудупликаций – 78 (85%) (рис. 5,в). Статистически значимых различий между частотами микроделений и микроудупликаций также не было выявлено ($p = 0.403$). Таким образом, отмечена тенденция к увеличению частоты патогенных *de novo* вариантов по сравнению с частотами вероятно патогенных CNV и вариантов с неопределенной клинической значимостью.

Известно, что *de novo* происхождение CNV является одним из факторов, с большой вероятностью определяющих ее патогенность. В то же время унаследованный характер CNV не всегда отражает ее нейтральный клинический статус [28]. Патогенные/вероятно патогенные варианты могут обладать неполной пенетрантностью и наследоваться от условно здоровых родителей, а следовательно существуют модифицирующие факторы, которые могут вносить вклад в появление симптомов заболевания у носителя CNV. Такими факторами являются эпигенетические модификации, дифференциальная аллельная экспрессия генов, гены-модификаторы, инактивация X-хромосомы, наличие дополнительной CNV/SNP, а также влияние окружающей среды [7, 29, 30].

В группе унаследованных патогенных CNV наблюдаются отличия в отношении направления изменения копийности (рис. 5,а). Микроудупликации в большинстве случаев имеют материнское происхождение, тогда как большая часть микроделений унаследована от отца. Известно, что среди мужчин с бесплодием повышена частота CNV, размером более 1 Мб, в том числе и синдромальных вариантов, например микроделеции 1q21.1 (OMIM:612474) [31]. Среди вероятно патогенных унаследованных вариантов микроделеции с одинаковой частотой имеют материнское и отцовское происхождение (рис. 5,б). Однако микроудупликации чаще унаследованы от матери. В группе унаследованных CNV с неопределенной клинической значимостью как для микроделений, так и для микроудупликаций характерно материнское происхождение (рис. 5,в).

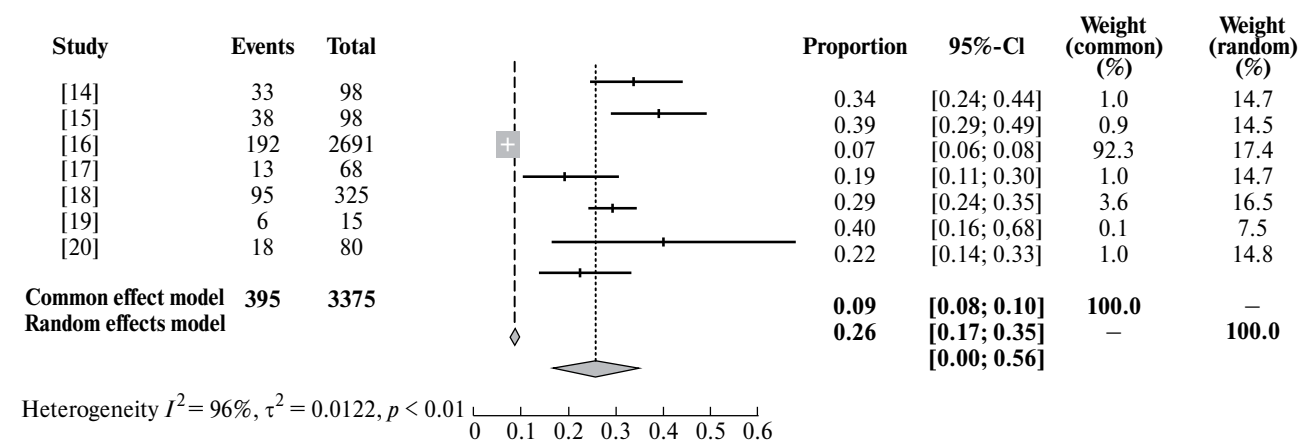


Рис. 2. График результатов научных исследований, включенных в мета-анализ, и суммарных данных. Study — ссылки на работы, включенные в анализ. Events — количество пациентов с патогенными CNV. Total — общее количество обследованных пациентов. График — меры эффекта для каждого из исследований, включая доверительные интервалы, представленные горизонтальными линиями. Ромб — суммарный эффект. Proportion — доля пациентов с патогенными CNV в общей выборке. Weight — вклад каждого исследования в мета-анализ [11].

Для вероятно патогенных CNV и вариантов неопределенного клинического значения характерно материнское происхождение (рисунок 5,б, в). Возможно, это связано с отличиями в процессе генетической регуляции мейотической рекомбинации в женском и мужском мейозе [32, 33]. Так, известно, что CNV в регионах 1p36 и 17p11.2 чаще имеют отцовское происхождение [34, 35]. *De novo* микроделеции в локусах 16p11.2, 17q11.2 и 22q11.2 чаще возникают на хромосомах, унаследованных от матери [36–38]. В исследовании B. Wang с соавт., проводившемся на когорте 287 детей с задержкой развития, было показано, что 62% *de novo* CNV возникли в отцовской зародышевой линии клеток. Это подтверждает модель, согласно которой спонтанные мутации в отцовской зародышевой линии вносят основной вклад в мутационное бремя *de novo* вариантов у потомства [39].

Размер вариантов в исследуемой выборке варьировал от 193 пн (микродупликация 17p13.3) до 9 Мб (микроделеция 11q24.2q25). Среди всего спектра CNV преобладают варианты, размер которых находится в диапазоне от 193 пн до 400 кб, а также варианты размером 1–3 Мб (рис. 6,а). Увеличение числа перестроек небольшого размера, возможно, связано с использованием ДНК-чипов высокого разрешения в исследованиях [14–17]. Объяснением причины выявления микродупликации региона 17p13.3 (OMIM: 613215) размером 193 пн, может служить неравномерное распределение точек на ДНК-микрочипе. Известно, что микроматрица имеет более высокую плотность зондов в синдромальных регионах, что и приводит к идентификации CNV крайне мелкого размера. При идентификации CNV небольшого размера решение о дальнейших исследованиях для пациентов с моно-/внутригенными CNV с целью установления окончательного молекулярного диагноза необходимо

принимать, основываясь на совокупности факторов. К таким факторам можно отнести информацию о вовлеченных в аберрацию генах (гаплонедостаточность/триплоизбыточность), происхождение CNV (*de novo*/унаследованное), а также связь CNV с фенотипом пациента. На следующем этапе обследования индивида можно рекомендовать анализ с помощью экзомного/полногеномного секвенирования с целью поиска патогенного варианта на интактном гомологе (компаундная гетерозигота).

В группе патогенных CNV чаще встречаются варианты размером 3.6–700 кб и варианты размером 1–3 Мб (рис. 6,б; табл. 3). При этом большинство патогенных микроделеций имеют размер 3.6–300 кб и от 1 до 2 Мб. Размер большинства микродупликаций в данной группе варьирует от 1 до 3 Мб (рис. 6,б; табл. 4).

Среди вероятно патогенных вариантов преобладают CNV размером 48–400 кб и 1–3 Мб (рис. 6,в, табл. 3). В группе микроделеций чаще встречаются варианты размером 48–300 кб, а среди микродупликаций — 200–400 кб и 1–3 Мб (рис. 6,в; табл. 4). В группе CNV с неопределенной клинической значимостью превалируют варианты размером от 193 пн до 600 кб и от 1 до 2 Мб (рис. 6,г; табл. 3). При этом большая часть микроделеций имеет размер 19–600 кб, а микродупликаций — от 193 пн до 700 кб и от 1 до 3 Мб (рис. 6,г; табл. 4).

Наблюдается тенденция к увеличению частоты крупных CNV (более 1 Мб) от вариантов неопределенного клинического значения к вероятно патогенным CNV и затем к патогенным вариантам. Согласно R. Redon с соавт., патогенные CNV имеют размер от 1 Мб [40]. Это объясняется корреляцией размера варианта с числом вовлеченных в перестройку генов. Очевидно, чем больше генов

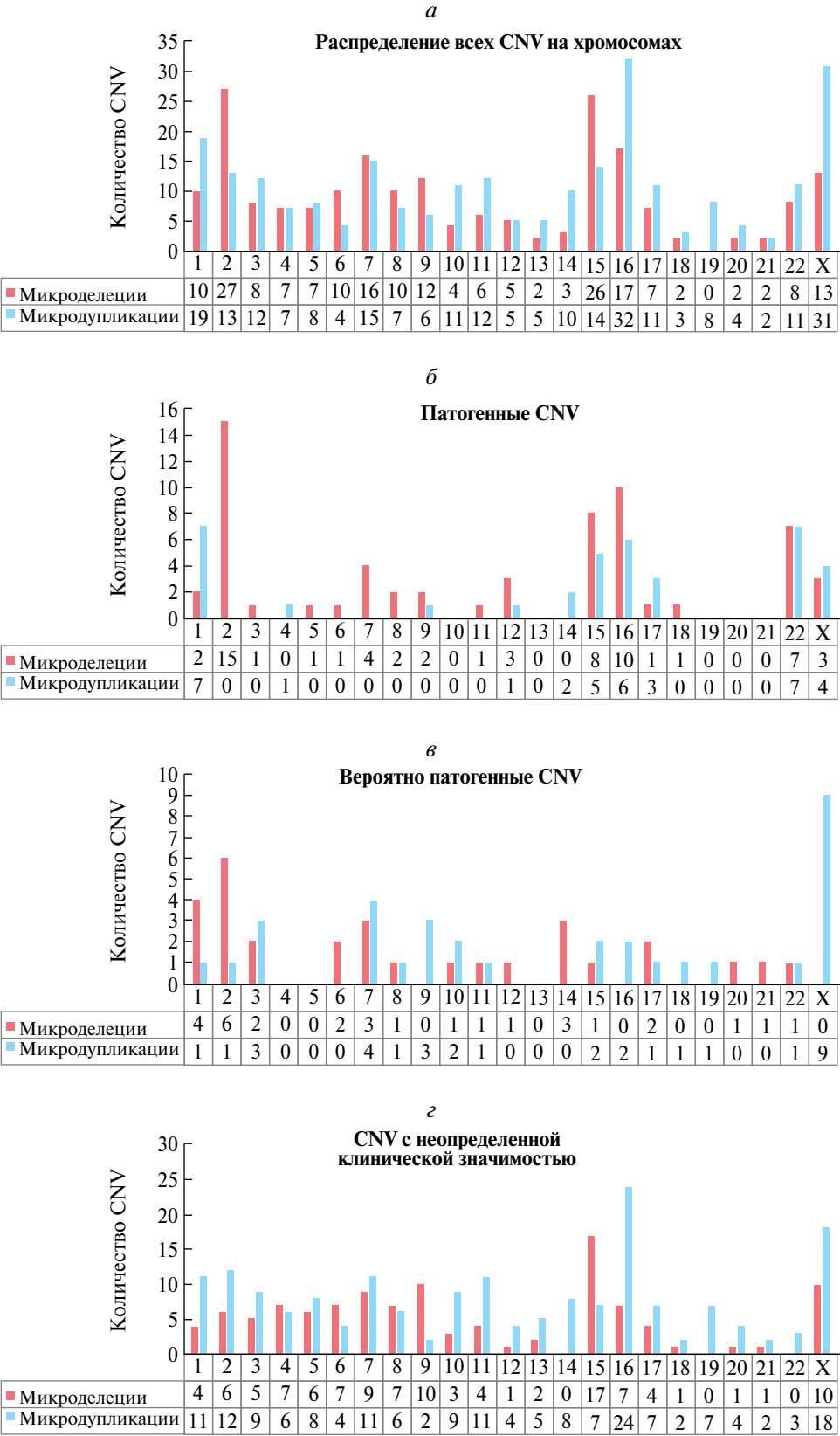


Рис. 3. Распределение CNV на хромосомах. По оси абсцисс – хромосома, по оси ординат – количество CNV.

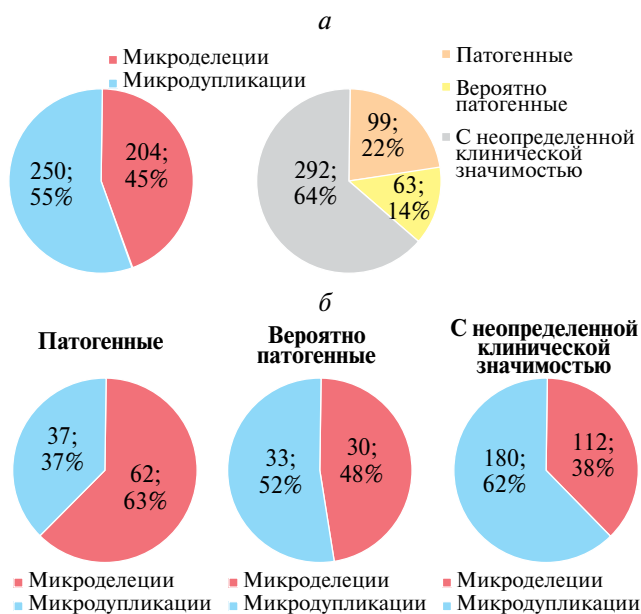


Рис. 4. Характеристика общего спектра CNV относительно направления изменения копийности и клинической значимости. *а* — общий спектр; *б* — патогенные, вероятно патогенные CNV, варианты с неопределенной клинической значимостью.

вовлечено в CNV, тем более вероятен ее патогенный эффект. Высокая частота данных структурных вариаций генома полностью согласуется с имеющимися данными [40].

Обратная динамика наблюдается для вариантов размером менее 1 Мб. Такие CNV имеют высокую частоту среди вариантов с неопределенной клинической значимостью, и их количество далее снижается в группах вероятно патогенных и патогенных CNV. Известно, что размер менее 0.5 Мб характерен для полиморфных вариантов [40]. Общепопуляционная частота CNV размером более 0.5 Мб составляет 5–10%, а более 1–2 Мб — 1–2%. При этом среди индивидов с интеллектуальными нарушениями варианты размером более 400 кб имеют частоту 25.7% [41, 42].

Аналогичные тенденции изменения размера с увеличением/уменьшением уровня патогенности наблюдаются как среди микроделеций, так и среди микродупликаций. CNV, размер которых превышает 5 Мб, чаще всего регистрируются в группе патогенных вариантов — 13/99 (13%). В отличие от группы вероятно патогенных CNV, где частота таких вариантов снижается до 5/63 (8%), в группе CNV с неопределенной клинической значимостью варианты данного размера отсутствуют (рис. 6, б–г).

Среди всего спектра CNV варианты размером больше 1 Мб чаще возникают *de novo*, тогда как CNV, размер которых не превышает 1 Мб,

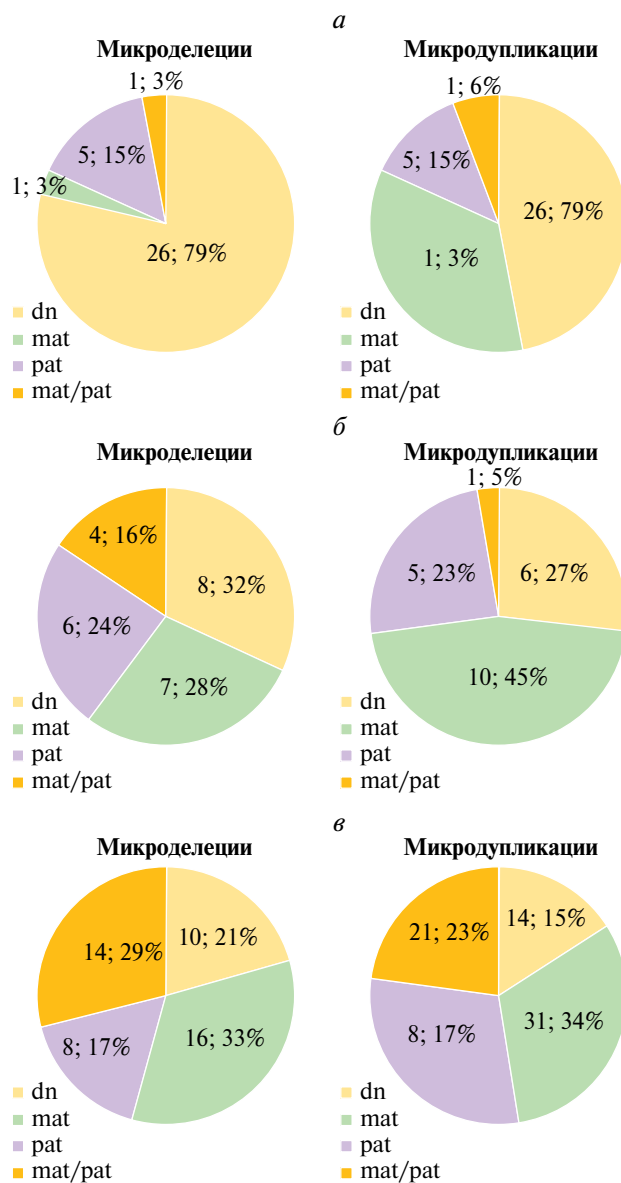


Рис. 5. Происхождение CNV. *а* — патогенные варианты; *б* — вероятно патогенные варианты, *в* — варианты с неопределенной клинической значимостью.

преимущественно были унаследованными. При сравнении размеров всех вариантов между двумя группами (*de novo* и унаследованные) наблюдаются статистически значимые различия. Для группы унаследованных CNV характерен размер варианта менее 1 Мб ($p < 0.001$) (табл. 5).

В группе патогенных *de novo* CNV преобладают варианты размером 23–300 кб, такую же частоту имеют CNV размером 1–3 Мб. При этом для унаследованных CNV характерны варианты размером 100–300 кб и 1–2 Мб. Среди вероятно патогенных CNV частота *de novo* вариантов размером от 100 до

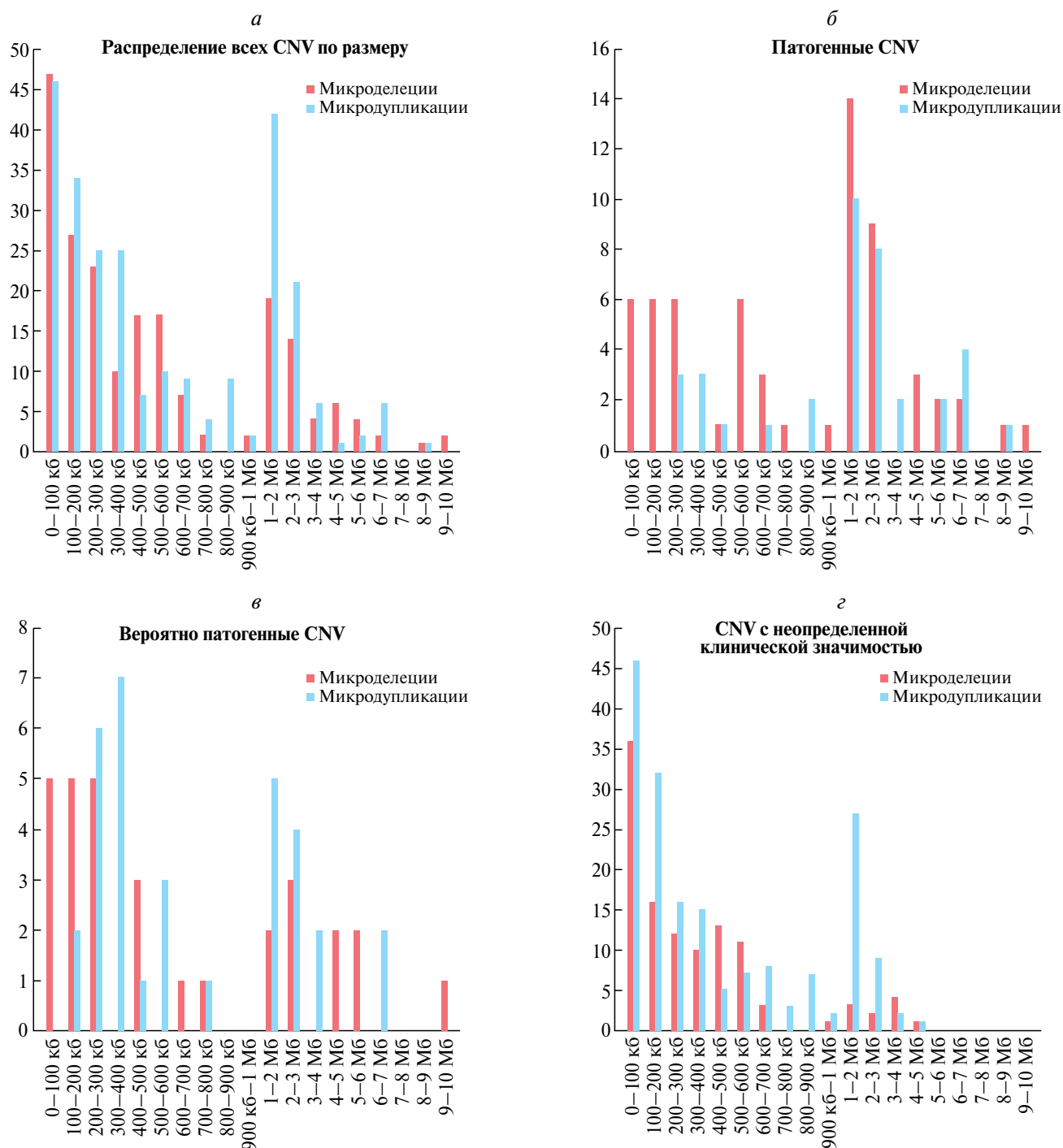


Рис. 6. Размер CNV. По оси абсцисс – количество CNV; по оси ординат – диапазоны размеров CNV.

700 кб составила 5/14 (36%) и от 1 до 10 Мб – 9/14 (64%). Унаследованные вероятно патогенные CNV чаще были размером 48–600 кб. В группе CNV с неопределенной клинической значимостью как унаследованные, так и *de novo* варианты чаще имели размер от 41 и 19 кб соответственно до 500 кб (табл. 6).

ГЕННЫЙ СОСТАВ CNV

Для анализа генного состава CNV использовался ресурс Enrichr [43] и онтология “Фенотип млекопитающих” ($p < 0.05$). Анализ обогащения был выполнен для каждой из групп CNV (патогенные, вероятно патогенные, варианты с неопределенной клинической значимостью) (табл. 7). Было идентифицировано 38, 35 и 55 статистически значимых

Таблица 2. Патогенные микроделеции и микродупликации

Известные микроделеционные синдромы		
Идентификатор пациента	Результат aCGH [23]	Заключение
7-0312-003 [16]	arr[hg19] 1p36.33p36.32(849467_2628038)x1	Синдром микроделеции 1p36 (OMIM: 607872)
R1 [18]	arr[hg19] 1p36.23p36.21(8593674_15396672)x1	»
2-1428-003 [16]	arr[hg19] 2p16.3(50754487_50996179)x1	Синдром микроделеции 2p16.3 (OMIM: 614332)
14AG81 [16]	arr[hg19] 2p16.3(50975185_51209822)x1	»
7-0186-003 [16]	arr[hg19] 2p16.3(50986743_51644735)x1	»
7-0237-003 [16]	arr[hg19] 2p16.3(51125058_51263149)x1	»
4-0062-003 [16]	arr[hg19] 2p16.3(51141571_51363855)x1	»
2-1620-004 [16]	arr[hg19] 2p16.3(51163235_51285498)x1	»
2-1620-003 [16]	arr[hg19] 2p16.3(51163990_51285498)x1	»
77 [15]	arr[hg19] 2p16.3(50194187_50238567)x1	»
77 [15]	arr[hg19] 2p16.3(50340671_50417720)x1	»
1-0874-003 [16]	arr[hg19] 2q23.1(148704100_148955326)x1	Синдром микроделеции 2q23.1 (OMIM: 156200)
237762 [16]	arr[hg19] 2q37.3(237508557_242783396)x1	Синдром микроделеции 2q37 (OMIM: 600430)
2-1702-004 [16]	arr[hg19] 3q29(194573848_197176516)x1	Синдром микроделеции 3q29 (OMIM: 609425)
C1 [18]	arr[hg19] 5p15.33p15.32(204849_5014883)x1	Синдром кошачьего крика, синдром делеции 5p (OMIM: 123450)
R4 [18]	arr[hg19] 6q25.3(156012754_158804494)x1	Синдром микроделеции 6q24-q25 (OMIM: 612863)
10-1127-003 [16]	arr[hg19] 7q11.23(72718136_74146858)x1	Синдром микроделеции 7q11.23 (OMIM: 194050)
RD_P407 [17]	arr[hg19] 7q11.23(72699382_74142329)x1	»
RD_P408 [17]	arr[hg19] 7q11.23(72726590_74142329)x1	»
C2 [18]	arr[hg19] 7q11.23(72721760_74140846)x1	»
R5 [18]	arr[hg19] 8p23.1(7039276_12485558)x1	Синдром микроделеции 8p23.1
R660 [20]	arr[hg19] 9q34.3(140707889_140890373)x1	Синдром субтеломерной делеции 9q (OMIM: 610253)
C3 [18]	arr[hg19] 11q24.2q25(125232584_134446160)x1	Синдром делеции 11q (OMIM: 147791)
1-0761-005 [16]	arr[hg19] 15q13.2q13.3(30374369_32446842)x1	Синдром микроделеции 15q13.3 (OMIM: 612001)
1-0597-003 [16]	arr[hg19] 15q13.2q13.3(30386399_32444273)x1	»
5-0008-003 [16]	arr[hg19] 15q13.2q13.3(30913586_32446830)x1	»
9-0041-003 [16]	arr[hg19] 15q13.2q13.3(30913586_32446842)x1	»
66 [15]	arr[hg19] 15q13.2q13.3(30943903_32510863)x1	»
RD_P412 [17]	arr[hg19] 15q13.2q13.3(30405535_32914190)x1	»
23 [14]	arr[hg19] 15q13.2q13.3(30652489_32510863)x1	»
14-0384-001 [16]	arr[hg19] 16p11.2(28808206_29051191)x1	Синдром микроделеции 16p11.2-p12.2 (OMIM: 613604)
1-0616-003 [16]	arr[hg19] 16p11.2(28824491_29051191)x1	»
7-0229-003 [16]	arr[hg19] 16p11.2(29432213_30177916)x1	»
7-0293-003 [16]	arr[hg19] 16p11.2(29567296_30178406)x1	»
218119 [16]	arr[hg19] 16p11.2(29580021_30177928)x1	»
RD_P413 [17]	arr[hg19] 16p11.2(29656717_30158469)x1	»
41 [14]	arr[hg19] 16p11.2(29652999_30197341)x1	»

Таблица 2 (продолжение)

R404 [20]	arr[hg19] 16p11.2(29595483_30198151)x1	»
C4 [18]	arr[hg19] 16p11.2(29674336_30198123)x1	»
2-1525-003 [16]	arr[hg19] 16p13.1(14892881_16388596)x1	Синдром микроделеции 16p13.11
C5 [18]	arr[hg19] 17q21.31(43710371_44215352)x1	Синдром микроделеции 17q21.31 (OMIM: 610443)
RD_P414 [17]	arr[hg19] 18p11.32(12774_1652788)x1	Синдром делеции 18p (OMIM: 146390)
3-0624-000 [16]	arr[hg19] 22q11.21(18916840_21465674)x1	Синдром микроделеции 22q11 (OMIM: 188400)
C6 [18]	arr[hg19] 22q11.21(18894835_21505417)x1	»
3 [15]	arr[hg19] 22q11.21(19899742_20306819)x1	»
RD_P415 [17]	arr[hg19] 22q11.21(18890264_21540347)x1	»
24 [14]	arr[hg19] 22q13.33(50999319_51178264)x1	Синдром микроделеции 22q13 (OMIM: 606232)
3-0391-000 [16]	arr[hg19] 22q13.33(50690823_51197850)x1	»
C7 [18]	arr[hg19] 22q13.33(49513903_51178264)x1	»
2-1693-003 [16]	arr[hg19] Xp11.22(53420743_53444522)x1	Умственная отсталость, связанная с Xp11.22 [9]
P2 [19]	arr[hg19] Xq28(152895888_152987984)x1	Синдром микроудупликации Xq28 (OMIM: 300815)*
Патогенные микроделеции (несиндромальные)		
R125 [20]	arr[hg19] 2q24.3(163823021_167958723)x1	—
R351 [20]	arr[hg19] 2q24.3(166842637_166918932)x1	—
R911 [20]	arr[hg19] 2q22.3q23.1(148691873_148818437)x1	—
R2 [18]	arr[hg19] 2p13.3p13.1(70894906_74986518)x1	—
3-0460-000 [16]	arr[hg19] 8p23.3p23.1(158049_6999220)x1	—
1-0713-003 [16]	arr[hg19] 9p22.1p21.2(19569670_27574515)x1	—
RD_P411 [17]	arr[hg19] 12q13.13(53784698_54741363)x1	—
RD_P417 [17]	arr[hg19] 12q24.31(123736705_123740392)x1	—
R6 [18]	arr[hg19] 12q24.21q24.22(115505500_117441683)x1	—
P1 [19]	arr[hg19] 15q23q24.1(70751053_73322354)x1	—
154731 [16]	arr[hg19] Xp22.31(6455150_8135657)x0	—
Известные микроудупликационные синдромы		
214098 [16]	arr[hg19] 1q21.1q21.2(145895747_147929323)x3	Синдром микроудупликации 1q21.1 (OMIM: 612475)
1-0382-003 [16]	arr[hg19] 1q21.1q21.2(146016527_147897962)x3	»
4-0029-003 [16]	arr[hg19] 1q21.1q21.2(146016527_147867742)x3	»
2-1287-003 [16]	arr[hg19] 1q21.1q21.2(146112081_147929323)x3	»
C8 [18]	arr[hg19] 1q21.1q21.2(146106723_147830830)x3	»
R7 [18]	arr[hg19] 1q21.1q21.2(145883119_148828690)x3	»
77 [15]	arr[hg19] 1q21.1(145632334_146506369)x3	»
R14 [18]	arr[hg19] 9q34.13q34.3(135767911_141153431)x3	Синдром микроудупликации 9q34.3 [24]
R14 [18]	arr[hg19] 14q32.31q32.33(102959110_104578612)x3	Синдром микроудупликации 14q32 (OMIM: 616604)
R14 [18]	arr[hg19] 14q32.33(105104831_106531339)x3	»
1-0611-003 [16]	arr[hg19] 15q11.2q13.1(22770422_28915864)x3	Синдром микроудупликации 15q11-q13 (OMIM: 608636)
2-1288-003 [16]	arr[hg19] 15q11.2q13.1(22770422_28928730)x3	»

Таблица 2 (окончание)

3-0021-000 [16]	arr[hg19] 15q11.2q13.1(22770422_28526905)x3	»
C10 [18]	arr[hg19] 15q11.2q13.1(22880274_29331964)x3	»
154609 [16]	arr[hg19] 15q11.2q13.1(22770421_28928730)x3	»
176004 [16]	arr[hg19] 16p11.2(28689086_29051191)x3	Синдром микроудупликации 16p11.2-p12.2
1-0782-004 [16]	arr[hg19] 16p11.2(28747521_29051191)x3	»
219365 [16]	arr[hg19] 16p11.2(29567296_30191848)x3	Синдром микроудупликации 16p11.2 (OMIM: 614671)
C11 [18]	arr[hg19] 16p13.11(15034010_16199882)x3	Синдром микроудупликации 16p13.11 (OMIM: 613458)
R9 [18]	arr[hg19] 16p13.11(15421671_16443968)x3	»
R10 [18]	arr[hg19] 16p13.11(15484180_16308344)x3	»
1-0622-003 [16]	arr[hg19] 17q11.1q12(25307567_33392085)x3	Синдром микроудупликации 17q11.2 (OMIM: 618874) Синдром микроудупликации 17q12 (OMIM: 614526)
214097 [16]	arr[hg19] 17q12(34425363_36283612)x3	Синдром микроудупликации 17q12 (OMIM: 614526)
7-0146-003 [16]	arr[hg19] 17q12(34440095_36410559)x3	»
7-0066-003 [16]	arr[hg19] 22q11.21(18644791_21465674)x3	Синдром микроудупликации 22q11 (OMIM: 608363)
2-1370-003 [16]	arr[hg19] 22q11.21(18644791_21915509)x3	»
10-1076-004 [16]	arr[hg19] 22q11.21(18645354_21465674)x3	»
3-0437-000 [16]	arr[hg19] 22q11.21(18649190_21915521)x3	»
1-1016-003 [16]	arr[hg19] 22q11.21(18916843_21462658)x3	»
2-1753-003 [16]	arr[hg19] 22q11.21(18916843_21465674)x3	»
7-0260-003 [16]	arr[hg19] 22q11.21(18916843_21465674)x3	»
R12 [18]	arr[hg19] Xq28(152348378_155228013)x2	Синдром микроудупликации Xq28 (OMIM: 300815)
R13 [18]	arr[hg19] Xq28(153130545_153602293)x2	»
R11 [18]	arr[hg19] Xp11.22(53569653_53769748)x2	Синдром микроудупликации Xp11.22 (OMIM: 300705)
42 [14]	arr[hg19] Xp21.2(31069677_31382751)x2	Миодистрофия Дюшенна/Беккера (OMIM: 310200/300376)
Патогенные микроудупликации (несиндромальные)		
RD_P406 [17]	arr[hg19] 4q35.2(190816609_191024533)x3	—
R8 [18]	arr[hg19] 12q24.21(116408736_116704303)x3	—

Примечание. В таблице также приведены несиндромальные CNV, которые отнесены авторами соответствующих публикаций к патогенным; “—” — регион CNV не ассоциирован с синдромом; * — пациент с микроделецией региона, для которого описан только микроудупликационный синдром.

категорий онтологии “Фенотип млекопитающих” в каждой из групп (таблицы 2, 3 и 4 в Приложении). Учитывая количество CNV, оценить число вариантов, гены которых включены в статистически значимые категории онтологии “Фенотип млекопитающих”, не представляется возможным. Однако основываясь на количестве вариантов, результаты анализа обогащения можно считать достоверными и не связанными только с вкладом отдельных крупных CNV.

Среди патогенных CNV подавляющее большинство категорий были ассоциированы с аномалиями

поведенческого и неврологического фенотипов (18 категорий). Кроме этого, были выявлены 9 категорий, связанных с нарушениями нервной системы. Данный результат ожидаем, учитывая наличие нарушений психомоторного развития у исследуемых пациентов, причинами которого являются аномалии морфологии и функции головного мозга. Примечательно, что среди CNV с неопределенной клинической значимостью также подавляющее большинство категорий связано с аномалиями поведения/неврологического фенотипа (19 категорий). Вероятно патогенные CNV обогащены

Таблица 3. Частота CNV в зависимости от размера и патогенетической значимости

Все CNV	
193 пн–400 кб	237/454 (52)
1–3 Мб	96/454 (21)
Другие	121/454 (27)
Патогенные CNV	
3.6–700 кб	36/99 (36)
1–3 Мб	41/99 (41)
Другие	22/99 (22)
Вероятно патогенные CNV	
48–400 кб	30/63 (48)
1–3 Мб	14/63 (22)
Другие	19/63 (30)
Варианты с неопределенной клинической значимостью	
193–600 кб	219/292 (75)
1–2 Мб	30/292 (10)
Другие	43/292 (15)

Примечание. Под категорией “другие” понимаются все остальные диапазоны размеров, встречающиеся значительно реже приведенных в таблице; в скобках указаны %.

генами, варианты в которых связаны с нарушениями гомеостаза и метаболизма (6 категорий), а также с аномалиями нервной системы (5 категорий).

Остальная часть обнаруженных категорий среди трех групп CNV была связана с аномалиями различных систем органов, таких как иммунная система, опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, репродуктивная и другие (табл. 7). Очевидно, это связано с тем, что в большинстве случаев в CNV вовлечены несколько генов, выполняющих разные функции. Однако сравнить имеющиеся данные с фенотипом пациента не представляется возможным, поскольку подобного рода информация отсутствует в публикациях (табл. 1). Также во всех трех группах были обнаружены варианты, обогащенные генами, связанными с нарушениями гомеостаза и метаболизма, нервной системы, опорно-двигательной системы, мочевыделительной, а также с аномалиями поведения и неврологического фенотипа.

Кроме этого, во всех трех группах CNV были обнаружены категории, ассоциированные с аномалиями эмбриона. При этом ранее были опубликованы три крупных исследования, где была установлена связь между наличием спонтанных аборт у матери и рождением у нее детей с нарушениями психомоторного развития [44–46]. Авторы предполагают существование общих генетических факторов,

Таблица 4. Частота CNV в зависимости от размера и направления изменения копийности

Патогенные CNV			
микроделеции		микродупликации	
3.6—300 кб	18/62 (29)	1—3 Мб	18/37 (49)
1—2 Мб	14/62 (23)	Другие	19/37 (51)
Другие	30/62 (48)		
Вероятно патогенные CNV			
микроделеции		микродупликации	
48—300 кб	15/30 (50)	200—400 кб	13/33 (39.3)
Другие	15/30 (50)	1—3 Мб	9/33 (27.3)
		Другие	11/33 (33.3)
Варианты с неопределенной клинической значимостью			
микроделеции		микродупликации	
19—600 кб	98/112 (88)	193 пн—700 кб	129/180 (72)
Другие	14/112 (12)	1—3 Мб	36/180 (20)
		Другие	15/180 (8)

Примечание. Под категорией “другие” понимаются все остальные диапазоны размеров, встречающиеся значительно реже приведенных в таблице; в скобках указаны %.

Таблица 5. Частота CNV в зависимости от размера и происхождения

Размер	Все CNV	
	<i>de novo</i>	унаследованные
Менее 1 Мб	40/72 (56%)	130/165 (79%)
Более 1 Мб	32/72 (44%)	35/165 (21%)

Таблица 6. Частота CNV в зависимости от размера, происхождения и патогенетической значимости

Патогенные CNV			
de novo		унаследованные	
23–300 кб	11/34 (32)	100–300 кб	5/16 (31)
1–3 Мб	11/34 (32)	1–2 Мб	5/16 (31)
Другие	12/34 (35)	Другие	6/16 (38)
Вероятно патогенные CNV			
de novo		унаследованные	
100–700 кб	5/14 (36)	48 – 600 кб	24/33 (73)
1–10 Мб	9/14 (64)	Другие	9/33 (27)
Варианты с неопределенной клинической значимостью			
de novo		унаследованные	
19 – 500 кб	17/24 (71)	41–500 кб	80/116 (69)
Другие	7/24 (29)	Другие	36/116 (31)

Примечание. Под категорией “другие” понимаются все остальные диапазоны размеров, встречающиеся значительно реже приведенных в таблице; в скобках указаны %.

Таблица 7. Результаты анализа обогащения для генов, вовлеченных в патогенетически значимые CNV

Категория онтологии “Фенотип млекопитающих”	CNV		
	патогенные	вероятно патогенные	неопределенной клинической значимости
Аномалии гомеостаза/метаболизма	1	6	5
Аномалии кроветворения	1	1	—
Аномалии иммунной системы	1	2	3
Аномалии нервной системы	9	5	6
Аномалии опорно-двигательной системы	4	3	5
Аномалии пищеварительной системы	1	—	2
Аномалии поведения/ неврологического фенотипа	18	2	19
Аномалии мочевыделительной системы	1	2	1
Аномалии эмбриона	2	2	1
Аномалии глаз	—	2	1
Аномалии жировой ткани	—	2	—
Аномалии кожи	—	1	1
Аномалии клеток крови	—	1	—
Аномалии репродуктивной системы	—	2	1
Аномалии сердечно-сосудистой системы	—	3	3
Опухоли	—	1	—
Аномалии эндокринных/экзокринных желез	—	—	1
Аномалии черепа/лица	—	—	2
Аномалии роста	—	—	1
Аномалии ушей	—	—	2
Аномалии зубов	—	—	1
Всего	38	35	55

Примечание. В ячейках таблицы приведено суммарное число категорий. “—” — отсутствие категорий с данными аномалиями.

которые могут приводить к двум вышеописанным исходам. Учитывая, что патогенные/вероятно патогенные CNV обнаруживаются в выборках пациентов с нарушениями психомоторного развития, плодов с врожденными пороками развития, а также в выборках спонтанных абортусов, возможно, вариабельность по числу копий участков ДНК является одним из таких факторов [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента установления хромосомной этиологии первых описанных синдромов (синдромы Дауна, Патау и Эдвардса), связанных с интеллектуальными нарушениями, прошло уже более 60 лет. Появление и развитие высокоразрешающих молекулярно-генетических методов исследования способствовало более детальному анатомированию генома, а следовательно описанию ранее неизвестных мутаций, лежащих в основе нарушений психомоторного развития. Последние десять лет ежегодно в мировой литературе публикуется более 100 исследований, описывающих генетические основы НПР. Отсутствие единой системы представления полных исходных данных в открытом доступе во многом препятствует систематизации всей опубликованной информации. Настоящая работа посвящена анализу спектра CNV, встречающихся у пациентов с НПР. Основным лимитирующим фактором данного исследования является отсутствие в подавляющем большинстве публикаций полного списка обнаруженных CNV. Введение единой формы представления полных исходных данных авторами исследований будет способствовать более основательной систематизации имеющейся информации, а также откроет медицинскому обществу более детальную картину генетической природы НПР.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-65-00017, <https://rscf.ru/project/21-65-00017/>

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. <https://icd.who.int/>. (Accessed 8 Sep 2023).
2. Ilyas M., Mir A., Efthymiou S., Houlden H. The genetics of intellectual disability: Advancing technology and gene editing // *F1000Res*. 2020. V. 9. № 22. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16315.1>
3. Kearney H. M., Thorland E. C., Brown K. K. et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants // *Genet. Med.* 2011. V. 13. № 7. P. 680–685. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182217a3a>
4. Alkan C., Coe B.P., Eichler E.E. Genome structural variation discovery and genotyping // *Nat. Rev. Genet.* 2011. V. 12. № 5. P. 363–376. <https://doi.org/10.1038/nrg2958>
5. Lupiáñez D.G., Kraft K., Heinrich V. et al. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions // *Cell*. 2015. V. 161. № 5. P. 1012–1025. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.004>
6. Girirajan S., Rosenfeld J.A., Cooper G.M. et al. A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 3. P. 203–209. <https://doi.org/10.1038/ng.534>
7. Cooper D.N., Krawczak M., Polychronakos C. et al. Where genotype is not predictive of phenotype: Towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease // *Hum. Genet.* 2013. V. 132. №10. P.1077–1130. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1331-2>
8. Database of Genomic Variants (DGV). URL: <https://dgv.tcag.ca/> (Accessed 8 Sep 2023).
9. Mapping the clinical genome (DECIPHER). <https://www.deciphergenomics.org/>. (Accessed 8 Sep 2023).
10. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <https://omim.org/>.
11. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. 2021. V. 372. № n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
12. National Library of Medicine, National Center for Bio-technology Information. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (Accessed 8 Sep 2023).
13. NCBI Genome Remapping Service (NCBI Remap). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/tools/remap> (Accessed 8 Sep 2023).
14. Chehbani F., Tomaiuolo P., Picinelli C. et al. Yield of array-CGH analysis in Tunisian children with autism spectrum disorder // *Mol. Genet. Genomic Med.* 2022. V. 10. №. 8. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1939>
15. Baccarin M., Picinelli C., Tomaiuolo P. et al. Appropriateness of array-CGH in the ADHD clinics: A comparative study // *Genes Brain Behav.* 2020. V. 19. № 6. <https://doi.org/10.1111/gbb.12651>
16. Zarrei M., Burton C.L., Enghuan W. et al. A large data resource of genomic copy number variation across neurodevelopmental disorders // *NPJ*

- Genom. Med. 2019. V. 4. № 26.
<https://doi.org/10.1038/s41525-019-0098-3>
17. *Lindstrand A., Eisfeldt J., Pettersson M. et al.* From cytogenetics to cytogenomics: Whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability // *Genome Med.* 2019. V. 11. №. 68.
<https://doi.org/10.1186/s13073-019-0675-1>
 18. *Lopes F., Torres F., Soares G. et al.* Genomic imbalances defining novel intellectual disability associated loci // *Orphanet J. Rare Dis.* 2019. V. 14. № 164.
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1135-0>
 19. *Firouzbadi S.G., Kariminejad R., Vameghi R. et al.* Copy number variants in patients with autism and additional clinical features: Report of VIPR2 duplication and a novel microduplication syndrome // *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54. № 9. P. 7019–7027.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-0202-y>
 20. *Fry A.E., Rees E., Thompson R. et al.* Pathogenic copy number variants and SCN1A mutations in patients with intellectual disability and childhood-onset epilepsy // *BMC Med. Genet.* 2016. V. 17. № 34.
<https://doi.org/10.1186/s12881-016-0294-2>
 21. *Wilfert A.B., Sulovari A., Turner T.N. et al.* Recurrent de novo mutations in neurodevelopmental disorders: properties and clinical implications // *Genome Med.* 2017. V. 9. № 101.
<https://doi.org/10.1186/s13073-017-0498-x>
 22. *Munnich A., Demily C., Frugère L. et al.* Impact of on-site clinical genetics consultations on diagnostic rate in children and young adults with autism spectrum disorder // *Mol. Autism.* 2019. V. 10. № 33.
<https://doi.org/10.1186/s13229-019-0284-2>
 23. *McGowan-Jordan J., Hastings R.J., Moore S.* ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020). Basel: Karger, 2020.
<https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06867-2>
 24. *Bonati M.T., Castronovo C., Sironi A. et al.* 9q34.3 microduplications lead to neurodevelopmental disorders through EHMT1 overexpression // *Neurogenetics.* 2019. V. 20. № 3. P. 145–154.
<https://doi.org/10.1007/s10048-019-00581-6>
 25. *Bailey J.A., Yavor A.M., Massa H.F. et al.* Segmental duplications: Organization and impact within the current human genome project assembly // *Genome Res.* 2001. V. 11. № 6. P. 1005–1017.
<https://doi.org/10.1101/gr-gr-1871r>
 26. *Redaelli S., Maitz S., Crosti F. et al.* Refining the phenotype of recurrent rearrangements of chromosome 16 // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 5.
<https://doi.org/10.3390/ijms20051095>
 27. *Delbridge M.L., McMillan D.A., Doherty R.J. et al.* Origin and evolution of candidate mental retardation genes on the human X chromosome (MRX) // *BMC Genomics.* 2008. V. 5. № 9.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-65>
 28. *Беляева Е.О.* Клинико-генетическая характеристика пациентов с недифференцированными формами интеллектуальных расстройств и хромосомными микродупликациями: Дис... канд. мед. наук. М.: НИИ мед. генетики ТНИМЦ, 2019. 231 с.
 29. *Girirajan S., Eichler E.E.* Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders // *Hum. Mol. Genet.* 2010. V. 19. № R2. P. R176–R187.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddq366>
 30. *Girirajan S., Rosenfeld J.A., Coe B.P. et al.* Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 367. № 14. P. 1321–1331.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200395>
 31. *Kikas T., Punab A.M., Kasak L. et al.* Microdeletions and microduplications linked to severe congenital disorders in infertile men // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 574. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-27750-w>
 32. *Mosley T.J., Johnston H.R., Cutler D.J. et al.* Sex-specific recombination patterns predict parent of origin for recurrent genomic disorders // *BMC Med. Genomics.* 2021. V. 14. № 154. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1186/s12920-021-00999-8>
 33. *Chowdhury R., Bois P.R., Feingold E. et al.* Genetic analysis of variation in human meiotic recombination // *PLoS Genet.* 2009. V. 5. № 9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000648>
 34. *Potocki L., Chen K.S., Park S.S. et al.* Molecular mechanism for duplication 17p11.2 – the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion // *Nat. Genetics.* 2000. V. 24. № 1. P. 84–87.
<https://doi.org/10.1038/71743>
 35. *Gajecka M., Mackay K.L., Shaffer L.G.* Monosomy 1p36 deletion syndrome // *Am. J. Med. Genet. Part C. Semin. Med. Genet.* 2007. V. 145. №. 4. P. 346–356.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30154>
 36. *Delio M., Guo T., McDonald-McGinn D.M. et al.* Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. V. 92 № 3. P. 439–447.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.018>
 37. *Duyzend M.H., Nuttle X., Coe B.P. et al.* Maternal modifiers and parent-of-origin bias of the autism-associated 16p11.2 CNV // *Am. J. Hum. Genet.* 2016. V. 98. № 1. P. 45–57.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.017>
 38. *Neuhausler L., Summerer A., Cooper D.N. et al.* Pronounced maternal parent-of-origin bias for type-1 NF1 microdeletions // *Hum. Genet.* 2018. V. 137. № 5. P. 365–373.
<https://doi.org/10.1007/s00439-018-1888-x>
 39. *Wang B., Ji T., Zhou X. et al.* CNV analysis in Chinese children of mental retardation highlights a sex differentiation in parental contribution to *de novo* and inherited mutational burdens // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. № 25954.
<https://doi.org/10.1038/srep25954>

40. Redon R., Ishikawa S., Fitch K.R. et al. Global variation in copy number in the human genome // *Nature*. 2006. V. 444. № 7118. P. 444–454. <https://doi.org/10.1038/nature05329>
41. Itsara A., Cooper G.M., Baker C. et al. Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. V. 84. № 2. P. 148–161. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.12.014>
42. Cooper G.M., Coe B.P., Girirajan S. et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay // *Nat. Genetics*. 2011. V. 43. № 9. P. 838–846. <https://doi.org/10.1038/ng.909>
43. Xie Z., Bailey A., Kuleshov M. V. et al. Gene Set-Knowledge Discovery with Enrichr // *Curr. Protoc.* 2021. V. 1. № 3. P. e90. <https://doi.org/10.1002/cpz1.90>
44. Paz Levy D., Wainstock T., Sheiner E. et al. Maternal recurrent pregnancy loss is associated with an increased risk for long-term neurological morbidity in offspring // *Dev. Med. Child Neurol.* 2019. V. 61. № 1. P. 91–97. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13976>
45. Wang H., Li F., Miao M. et al. Maternal spontaneous abortion and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A population-based cohort study // *Hum. Reprod.* 2020. V. 35. № 5. P. 1211–1221. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa035>
46. Ji H., Yu Y., Miao M. et al. Risk of intellectual disability and maternal history of spontaneous abortion: A nationwide cohort study // *Dev. Med. Child Neurol.* 2021. V. 63. № 7. P. 831–838. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14839>
47. Levy B., Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis // *Fertil. Steril.* 2018. V. 109. № 2. P. 201–212. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.005>
48. Finley J., Hay S., Oldziej J. et al. The genomic basis of sporadic and recurrent pregnancy loss: a comprehensive in-depth analysis of 24,900 miscarriages // *Reprod. Biomed. Online*. 2022. V. 45. № 1. P. 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.014>

CNVs in Patients with Neurodevelopmental Disorders: Meta-Analysis

D. A. Fedotov^{1, *}, A. A. Kashevarova¹, and I. N. Lebedev¹

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences,
Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: dmitry.fedotov@medgenetics.ru

This review is devoted to a comprehensive analysis of DNA copy number variations (CNVs) identified in patients with neurodevelopmental disorders (NDDs) from the literature. The selection of publications was conducted using specifically developed criteria. CNVs were characterized based on their clinical significance, type of copy number alteration (microdeletion/microduplication), size, origin, and gene content. The study sample comprised 3,375 patients with NDDs, among whom pathogenic and likely pathogenic CNVs, as well as variants of uncertain clinical significance, were identified in 395 individuals (12%). Chromosomal variations from each category were identified in 89 (3%), 56 (2%), and 241 (7%) patients, respectively. Nine individuals exhibited combinations of CNVs with varying clinical significance. The number of microduplications slightly exceeded the number of deletions (250 and 204, respectively). The size of most CNVs ranged from 193 bp to 400 kb and from 1 to 3 Mb (237 and 96, respectively). Seventy-two variants originated *de novo*, while 165 were inherited. Eighty-six CNVs were associated with 33 known microdeletion/microduplication syndromes. The most prevalent syndromes included 1q21.1 microduplication (7/395, 1.8%) (OMIM: 612475), 2p16.3 microdeletion (9/395, 2.3%) (OMIM: 614332), 15q13.3 microdeletion (7/395, 1.8%) (OMIM: 612001), 16p11.2 microdeletion (9/395, 2.3%) (OMIM: 611913), and 22q11.2 microduplications (7/395, 1.8%) (OMIM: 608363). Enrichment analysis revealed that pathogenic CNVs, as well as variants of uncertain clinical significance, are enriched in genes associated with abnormal behavioral/neurological phenotypes. Likely pathogenic CNVs included genes linked to disorders of the nervous system and homeostasis/metabolism.

Keywords: DNA copy number variation (CNV), neurodevelopment disorder (NDD), intellectual disability (ID), autism spectrum disorder (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).