



DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-5

УДК 575:616-053.2

# Синдром делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-) у детей: возможности цитогенетической и молекулярно-цитогенетической диагностики

С.Г. Ворсанова<sup>1,2</sup> , Ю.Б. Юров<sup>1,2</sup> , И.А. Демидова<sup>1,2</sup> , В.С. Кравец<sup>1,2</sup> ,  
А.Д. Колотий<sup>1,2</sup> , К.С. Васин<sup>1,2</sup> , И.В. Соловьев<sup>2</sup> , И.Ю. Юров<sup>1,2,3</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,

ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»,

Каширское ш., д. 34, г. Москва, 115522, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»,

ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Российская Федерация

Авторы для переписки: С.Г. Ворсанова (svorsanova@mail.ru),

И.Ю. Юров (ivan.iourov@gmail.com)

## Резюме

**Актуальность:** Синдром делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-) связан с различными потерями хромосомного материала короткого плеча (частичная моносомия), но чаще всего с полной потерей короткого плеча хромосомы 18. Частота синдрома 18p- в популяции составляет 1:60000; цитогенетически и клинически он достаточно гетерогенен. Клинические проявления значительно варьируемы: от лёгких форм с врождёнными пороками и микроаномалиями развития до грубых пороков головного мозга; редко наблюдаются расстройства аутистического спектра, эпилепсия. Точки разрыва при делеции разнообразны, так что синдром требует корректного исследования больших групп больных детей с применением современных геномных технологий. **Цель исследования:** Использование цитогенетических и молекулярно-цитогенетических технологий для определения критических точек разрыва и, по возможности, корреляции фенотипа и генотипа при синдроме 18p-. **Результаты:** В данной публикации мы описываем собственные наблюдения 15-ти пациентов (9 мальчиков и 6 девочек) с синдромом делеции короткого плеча хромосомы 18, выявленных в обширной когорте обследованных пациентов (n=8536). Средний возраст детей составил 5,1г; соотношение полов был в пользу мальчиков (1,5:1) в отличие от литературных данных. Критических точек, связанных с этим синдромом и локализованных в коротком плече хромосомы 18, не выявлено. Вероятно, клиническая картина синдрома ассоциирована со многими точками разрыва в корот-









ком плече 18(p11.1->pter). Частота синдрома 18p- в исследуемой группе детей с задержкой развития, и умственной отсталостью, врождёнными пороками и микроаномалиями развития составила 0,2%. Обсуждаются диагностические аспекты данной патологии и возможности применения молекулярно-цитогенетических методов в исследовании синдрома. **Заключение:** Подчёркивается персонализированный подход к диагностике синдрома для корректного медико-генетического консультирования с целью улучшения качества жизни больного ребёнка и для дальнейшего изучения корреляций фенотип-кариотип.

**Ключевые слова:** синдром 18p-; цитогенетические методы; молекулярно-цитогенетическая диагностика; умственная отсталость; врождённые пороки и аномалии развития

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность с.н.с. О.С. Куринной, лаборантам-исследователям Н.С. Якушеву и В.Ю. Юровой за техническую помощь в подготовке статьи к публикации.

**Для цитирования:** Ворсанова СГ, Юров ЮБ, Демидова ИА, и др. Синдром делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-) у детей: возможности цитогенетической и молекулярно-цитогенетической диагностики. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(3):257-271. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-5

## Chromosome 18p deletion syndrome (18p-) in children: the value of cytogenetic and molecular cytogenetic diagnosis

Svetlana G. Vorsanova<sup>1,2</sup> , Yuri B. Yurov<sup>1,2</sup> , Irina A. Demidova<sup>1,2</sup> ,  
Victor S. Kravets<sup>1,2</sup> , Alexey D. Kolotii<sup>1,2</sup> , Kirill S. Vasin<sup>1,2</sup> ,  
Ilya V. Soloviev<sup>2</sup> , Ivan Y. Iourov<sup>1,2,3</sup> 

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University,

2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

<sup>2</sup> Mental Health Research Center,

34 Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education,

2/1 bld. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Corresponding author: Svetlana G. Vorsanova (svorsanova@mail.ru),

Ivan Y. Iourov (ivan.iourov@gmail.com)

### Abstract

**Background:** Chromosome 18p deletion syndrome (18p-) is associated with a loss of chromosomal material of the short arm (partial monosomy); however, the whole short arm is lost in the majority of cases. The frequency of 18p- syndrome is 1:60000. The syndrome is cytogenetically and clinically heterogeneous. The clinical manifestations vary extremely from mild forms with congenital anomalies and developmental delays to severe brain malformations. Rare cases demonstrate epilepsy and autism spectrum disorders. The deletion breakpoints are also variable. Accord-

ingly, the syndrome needs the analysis of large groups of diseased children by current genomic technologies. **Aim of the study:** The evaluation of cytogenetic and molecular-cytogenetic technologies for defining critical breakpoints and possible phenotype-genotype correlations. **Results:** Here, we describe our observations of 15 patients (9 boys and 6 girls) with 18p deletion syndrome, revealed in a large cohort of patients (n=8536). The mean age was 5.1 years; the sex ratio was in favor of boys (1.5:1) in contrast to the literature data. Critical breakpoints associated with this syndrome within the short arm of chromosome 18 were not revealed. It is possible that the clinical features of the syndrome are associated with many breakpoints in chromosome 18 short arm (p11.1->pter). The frequency of 18p- syndrome in children with intellectual disability, developmental delays, and congenital anomalies was 0.2%. The diagnostic aspects of this pathology and the value of molecular cytogenetic methods in studying the syndrome are discussed. **Conclusion:** We highlight personalized approach to diagnosis of the syndrome for correct genetic counseling for the improvement the life quality and establishing phenotype-karyotype correlations.

**Keywords:** 18p- syndrome; cytogenetic methods; molecular cytogenetic diagnosis; mental retardation; congenital anomalies.

**Acknowledgements:** The authors are grateful to the senior researcher O.S. Kurinaia, the research-technicians N.S. Yakushev and V.I. Iurova for technical assistance in preparing the manuscript.

**For citation:** Vorsanova SG, Yurov YB, Demidova IA, et al. Chromosome 18p deletion syndrome (18p-) in children: the value of cytogenetic and molecular cytogenetic diagnosis. Research Results in Biomedicine. 2021;7(3):257-271. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-5

**Введение.** В 1960-х годах прошлого века были описаны синдромы, связанные с аномалиями хромосомы 18, в том числе синдромы 18p- и 18q-, а также синдром кольцевой хромосомы 18 (r18) [1, 2]. Основные патологические проявления синдрома делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-) связаны с различными психомоторными и другими врождёнными пороками и микроаномалиями развития. Учёные из разных стран, исследовавшие большое число детей с данной аномалией, отмечают значительный цитогенетический и клинический полиморфизм, частые стёртые формы синдрома, нерешённые проблемы корреляции фенотип-генотип, что затрудняет медико-генетическое консультирование, коррекционную терапию, прогноз для пациентов, и требует применения самых современных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов для более эффективного изучения данного синдрома [2].

Минимальными диагностическими признаками этого синдрома считают умственную отсталость от лёгкой до тяжёлой степени, задержку роста, мышечную гипотонию, крупные деформированные ушные раковины, аномалии скелета. Выделяют два основных фенотипических варианта данного синдрома: 1) с грубыми пороками аринэнцефалической системы; 2) с отсутствием пороков мозга. Типичны также следующие признаки: низкая масса тела при рождении, задержка роста, укороченные конечности, различные МАР: микроцефалия, гипертелоризм глазных щелей, птоз, эпикант, катаракта, косоглазие, широкий плоский нос, микрогнатия, расщелины губы и нёба, большие оттопыренные ушные раковины, нарушения строения челюстно-зубного аппарата, множественный кариес, клинодактилия, синдактилия; нередко короткая шея, широкая вдавленная грудная клетка; алопеция, гипопигментация кожи, аномалии позвоночника, вальгусная деформация локтевых суставов, ко-

солапость, врождённый вывих бедра, гипоплазия мошонки и полового члена у мальчиков и малых половых губ у девочек, паховая грыжа, ВПС. Все больные значительно отстают в психомоторном развитии, страдает речь (афазия или дисфазия, фразовая речь часто отсутствует до 7-9 лет). Встречаются грубые пороки головного мозга при первом варианте заболевания (аринэнцефалия, проэнцефалические пороки, гипоплазия гипофиза - гипопитуитаризм, циклопия, цебоцефалия) [3, 4, 5]. У этих пациентов снижена продолжительность жизни. Частота синдрома составляет 1:60000, девочки болеют чаще мальчиков (соотношение полов по разным данным: М:Ж – 1:1,5 - 1:2) [6, 7, 8]. Большинство случаев описаны как спорадические; семейные случаи редки и обычно ассоциированы со сбалансированными перестройками родителей при участии 18p. Редко несбалансированная перестройка наследуется от одного из родителей со сбалансированной аномалией, связанной с 18p, и тогда родители могут иметь подобные клинические симптомы синдрома в лёгкой форме [9]. Прогноз для жизни у больных с пороками головного мозга неблагоприятен, возможна гибель таких пациентов в первые месяцы и даже дни жизни, у больных без пороков мозга продолжительность жизни нормальна или снижена незначительно (известны случаи смерти в возрасте 65 лет) [2]. Отдельные больные хорошо адаптируются и даже способны к деторождению. Родители больных детей в среднем несколько старше обычного и их возраст составляет на момент рождения ребёнка более 35-36 лет. Поскольку у многих пациентов с делецией короткого плеча хромосомы 18 клинические признаки весьма вариабельны, диагностика синдрома нередко затруднительна и требует подтверждения молекулярно-цитогенетическими методами [4, 10, 11].

Подробное изучение генов в коротком плече хромосомы 18 позволяет анализировать их участие в геномных сетях, которое, в свою очередь, может быть предметом обсуждения при поиске корреляций

генотип-фенотип при этом синдроме. По данным исследований [4], в коротком плече хромосомы 18 содержится 118 генов, 57 из которых индексированы в базе данных OMIM [Online Mendelian Inheritance in Man]. Большинство из них не участвуют в формировании патологического фенотипа при данном синдроме. Авторам удалось идентифицировать 10 генов, которые, с большой вероятностью, участвуют в формировании фенотипа при данном синдроме: *TGIF1*, *LAMA1*, *GNAL*, *AFG3L2*, *SMCHD1*, *PTPN2*, *TWSG1*, *DLGAP1*, *ANKRD12* и *IMPA2*. Тем не менее, многие исследователи полагают, что у данного синдрома нет критического участка или же критический участок расположен от теломеры до точки разрыва в каждом конкретном случае. Для отдельно взятых патологических симптомов (тугоухость, страбизм, птоз, нистагм, сколиоз/кифоз, крипторхизм, судороги) такие сегменты хромосомы 18 определены [7, 12, 13]. Нередко детям с синдромом 18p- клинически ставят диагноз синдром Шерешевского-Тернера, имея ввиду низкий рост, короткую шею, аномалии гениталий [14, 15, 16]. Цитогенетически синдром достаточно гетерогенен. Обычно делеция происходит с потерей всего короткого плеча, размер которого составляет 16000000-16500000 пар нуклеотидов, включая гетерохроматин центромеры. Реже разрывы при делеции наблюдаются в различных сегментах участка 18p11.21->pter. Известно также, что не выявлено ни одного случая интерстициальных делеций в коротком плече хромосомы 18.

В настоящей работе представлены цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования детей с различными формами синдрома 18p-.

**Материалы и методы исследования.** Цитогенетически обследованы 8536 детей с ЗППР, ЗПМР, умственной отсталостью, ЗФР, ВПР и МАР, среди которых мальчиков - 4575, девочек – 3961. Соотношение полов М:Ж – 1,15:1. Кариотипирование было проведено всем пациентам путём GTG- и CBG-окрашивания по стан-

дартным протоколам [2]. Запись кариотипов проводилась согласно классификации и номенклатуры ISCN 2016 и 2020 [17, 18].

Молекулярно-цитогенетические исследования (FISH) проводились с помощью оригинальных методов и с применением оригинальных сайт-специфичных и околоцентромерных ДНК проб, а также в отдельных случаях - пэйтинговой пробы, по стандартным протоколам [19, 20].

Молекулярное кариотипирование проводили с помощью SNParray (CytoScan HD, Affymetrix), содержащей около 2,7 млн проб, по стандартным протоколам. Полученные данные визуализировались с использованием Affymetrix ChAS (Chromosome Analysis Suite, Array Version 4.1.0.90/r29400) [21, 22].

**Результаты и их обсуждение.** В результате цитогенетических исследований 8536 детей с ЗПМР (умственной отсталостью), различными ВПР и МАР было выявлено 15 детей (9 мальчиков и 6 девочек) с синдромом короткого плеча хромосомы 18. Соотношение полов - 1,5:1,0 было в пользу мальчиков в отличие от литературных данных, где всегда преобладают девочки. Средний возраст детей с синдромом делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-) составил 5 лет 1 месяц (от 3 месяцев до 12 лет). Частота детей с синдромом делеции короткого плеча хромосомы 18 (синдром 18p-) составила 0,2% от общего числа пациентов (15 пациентов из 8536 детей). При цитогенетическом анализе делеция (потеря хромосомного материала короткого плеча хромосомы 18) выявлена, как с точками разрыва, локализованными в районе 18p11.1 с участием околоцентромерного гетерохроматина, так и в участках 18p11.2 – 18p11.3 до 18pter (табл. 1). У 11-ти детей обнаружена делеция короткого плеча хромосомы 18, у 2х – кольцевая хромосома 18 с потерей хромосомного материала короткого плеча, у одного ребёнка – транслокация при участии хромосомы 18 с потерей части материала короткого плеча. Транслокация и кольцевые хромосомы (табл.1, случаи 3, 10 и 11) подтверждены и уточнены с помощью FISH исследований

при применении сайт-специфических ДНК проб. В 5-ти из 15-ти случаев было утрачено всё короткое плечо хромосомы 18 (табл. 1). В одном случае выявлена мозаичная форма синдрома. Клинические симптомы у всех пациентов были разнообразны: умственная отсталость, ЗППР, ЗПМР, ЗФР, РАС, анэнцефалия, различные ВПР и МАР, в том числе микроцефалия, низкий рост, глазокожный альбинизм, алопеция, гипертелоризм глазных щелей, расщелины губы и нёба и другие различные МАР (табл. 1). Степень тяжести патологических проявлений, включая пороки мозга и судороги, значительно варьировала; при этом, не все перечисленные аномалии (кроме ЗПМР и ЗППР) встречались у больных детей [12, 23, 24]. Корреляция между размерами утраченного участка и тяжестью клинических проявлений отчётливо не прослеживалась, что объяснимо некоторой стёртостью клинической картины и разнообразием патологических симптомов у пациентов из данной группы (табл. 1). Практически, во всех случаях проводили FISH исследования, а в отдельном случае и молекулярное кариотипирование, и с помощью этих методов делеция короткого плеча хромосомы 18 была подтверждена. По цитогенетическим и FISH исследованиям из 15ти случаев обнаружены, как регулярные хромосомные аномалии, у 14ти пациентов, так и у одного ребёнка - мозаичная форма синдрома с клонами 46,XY,18p-/47,XY,+mar(derX) (последний клон обнаружен в небольшом количестве). Кроме того, у одного ребёнка выявлена транслокация с участием хромосом 15 и 18 с потерей короткого плеча хромосомы 18, и два случая с кольцевой хромосомой 18 также с потерей короткого плеча. При молекулярном кариотипировании обнаружена и частичная дупликация хромосомы 7 (табл. 1, случай 14). Результаты цитогенетических исследований представлены на рисунках 1, 2, 3. Причём, на рисунке 3 представлена панель гомологов хромосомы 18 из разных кариотипов, один из гомологов которых с 18p- указан стрелкой. FISH исследования представлены на рисунке 4.



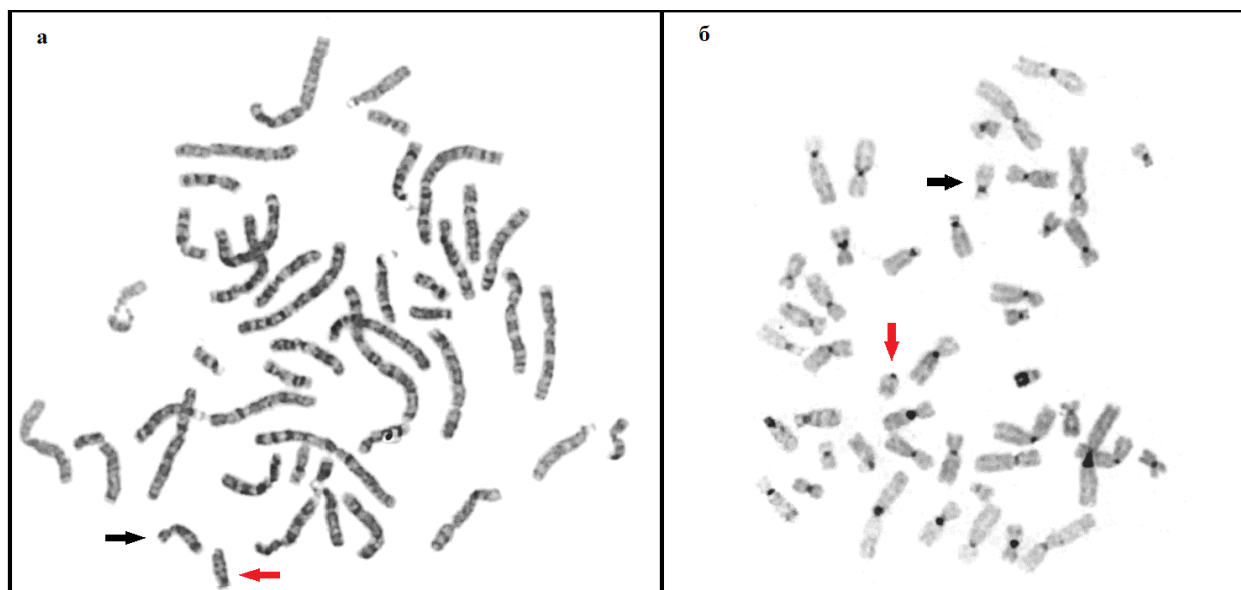


Рис. 1. Метафазные пластинки мальчика с синдромом делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-). Кариотип - 46,XY,del(18)(p11.1): а) G – окрашивание хромосом; б) С – окрашивание хромосом (красными стрелками отмечены хромосомы 18 с делециями; черными – хромосомы 18 без делеций).

Fig. 1. Metaphase spreads of a boy with chromosome 18 short arm deletion syndrome (18p-). The karyotype was 46,XY,del(18)(p11.1): a) GTG-chromosomal banding; b) CBG-chromosomal banding (red arrows show deleted chromosomes 18; black arrows — chromosomes 18 without deletions)

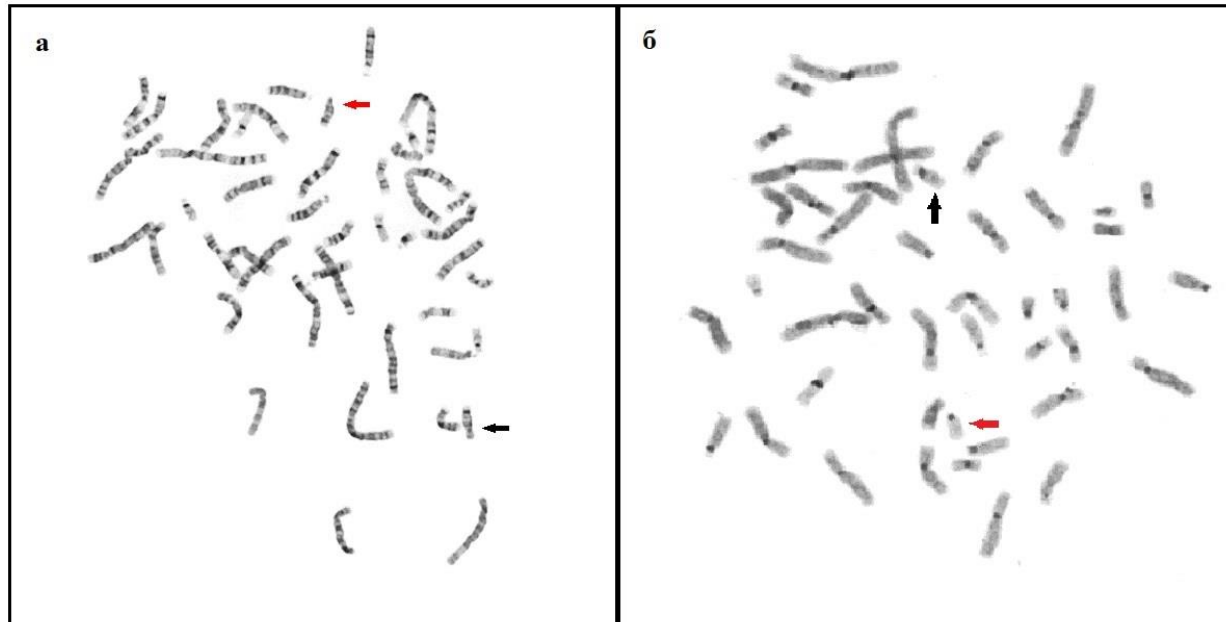


Рис. 2. Метафазные пластинки девочки с синдромом делеции короткого плеча хромосомы 18 (18p-). Кариотип - 46,XX,del(18)(p11.21): а) G – окрашивание хромосом; б) С – окрашивание хромосом (красными стрелками отмечены хромосомы 18 с делециями; черными – хромосомы 18 без делеций).

Fig. 2. Metaphase spreads of a girl with chromosome 18 short arm deletion syndrome (18p-). The karyotype was 46,XX,del(18)(p11.21): a) GTG-chromosomal banding; b) CBG-chromosomal banding (red arrows show deleted chromosomes 18; black arrows – chromosomes 18 without deletions)

В одном случае (табл. 1) пациенту с 18p- было вместо FISH исследования проведено молекулярное кариотипирование (SNParray), которое не только подтвердило делецию короткого плеча хромосомы 18,

но и позволило выявить другие геномные аномалии, в том числе дупликацию хромосомы 7 и CNV, которые, возможно, внесли свой вклад в клиническую картину синдрома.

Таблица 1 (начало)

**Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования детей с аномалиями короткого плеча хромосомы 18 (синдром 18p-)**

Beginning of Table 1

**Cytogenetic and molecular cytogenetic analyses of children with anomalies of the short arm of chromosome 18 (18p-)**

№ п/п	Возраст	Симптомы	Кариотип	Молекулярно-цитогенетические исследования
1	3м	Анэнцефалия, короткая шея, монголоидный разрез и гипертелоризм глазных щелей, широкая уплощ. спинка носа, низко располож. деформир. ушн. раковины, расщелины губы и нёба, короткая шея, вдавлен. грудная клетка, гипертелоризм сосков, хейлогнатопалатосхиз, клинодактилия, гипоплазия полового члена.	46,XY,18p-	FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(D18Z1-)
2	2г	ЗПМР, микроцефалия, гипертелоризм глазных щелей, эпикант, деформ. ушн. раковины, микрогнатия короткая шея, клинодактилия.	46,XY,18p-	FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(D18Z1-)
3	5л	Умственная отсталость, спастическая атаксия, низкий рост, судороги; МАР: птоз, эпикант, низко располож. ушн. раковины, короткая шея, крипторхизм.	45,XYqh+,t(15;18) 46,XY,t(15;18) (15qter->15p11.1:: cen->18p11.2->18qter)	FISH: 46,XY.ish del(18)(MCG-T-01-); FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(D18Z1+)
4	7л	Умственная отсталость, дистония, низкий рост, нарушение глотания, МАР: птоз, деформир. ушные раковины, клинодактилия.	46,XX,18p- 46,XX,del(18p-)(p11.21:)	FISH: 46,XX.ish del(18)(MCG-T-01-)
5	1г3м	ЗПМР, голопрозэнцефалия, сколиоз/кифоз, МАР: эпикант, катаракта, гипертелоризм глазных щелей, деформир. ушн. раковины.	46,XY,18p-	FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(D18Z1-); FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(pcp-)
6	2г8м	ЗПМР, ЗППР; МАР: птоз, катаракта, расщелины губы и нёба, микрогнатия, деформир. ушн. раковины, судороги.	46,XY,18p-	FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(D18Z1-) FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(pcp-)
7	5л	Умственная отсталость, алопеция, ЗРР, сколиоз/кифоз, МАР: птоз, деформир. ушн. раковины; ВПС.	46,XX,18p-	FISH: 46,XX.ish del(18)(MCG-T-01-); FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(D18Z1+)
8	5л	ЗПМР, низкий рост, дистония; МАР: гипертелоризм глазных щелей, эпикант, оттопыренные ушн. раковины, гипоплазия мошонки.	46,XX,del(18)(p?11.2),9qh+ Кариотип после FISH: 46,XY,del(18)(p11.22),9qh+	FISH: 46,XX.ish del(18)(MCG-T-01-); FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(D18Z1+)
9	7л	ГЗППР, ЗППР, низкий рост, альбинизм; МАР: птоз, микрогнатия, клинодактилия, синдактилия, гипоплазия мошонки.	46,XY,del(18)(p?11.3) Кариотип после FISH: 46,XY,del(18)(p11.23)	FISH: 46,XX.ish del(18)(MCG-T-01-); FISH: 46,XY.ish del(18)(p11.1:)(D18Z1+)

Таблица 1 (окончание)

**Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования детей с аномалиями короткого плеча хромосомы 18 (синдром 18p-)**

End of Table 1

**Cytogenetic and molecular cytogenetic analyses of children with anomalies of the short arm of chromosome 18 (18p-)**

№ п/п	Возраст	Симптомы	Кариотип	Молекулярно-цитогенетические исследования
10	5л	ЗППР, МВПР, МАР: эпикант, катаракта, деформир. ушные раковины, вдавлен. грудная клетка; кифосколиоз.	46,XX,r(18),1phqh Кариотип после FISH: 46,XX,r(18) (p11.31q23),1phqh	FISH: 46,XX.ish del(18)(MCG-T-01-)
11	10л	Умственная отсталость, низкий рост, судороги, ЗППР; МАР: микроцефалия, птоз, кифоз; гипоплазия мошонки.	46,XYqh+,r(18) (p?11.2q23) Кариотип после FISH: 46,XYqh+, r(18)(p11.23q23)	FISH: 46,XY.ish del(18)(MCG-T-01-)
12	2г5м	ЗППР, ЗФР, ВПС, низкий рост; МАР: эпикант, нистагм, катаракта, расщелины губы/нёба, деформир. ушн. раковины, микрогнатия, крипторхизм, гипоспадия.	47,XY,del(18) (p?11.2->pter), +mar[2]/46,XY, del(18)(p?11.2->pter)[18]	FISH: 46,XY.ish del(18)(MCG-T-01-) Кариотип после FISH: 47,XY,del(18) (p11.2->pter),+mar (derX)/46,XY,del(18) (p11.2->pter)
13	4г	ЗПМР, ЗППР, ВПС, мышечная гипотония; МАР: птоз, расщелины губы и нёба, деформир. ушные раковины, клинодактилия, синдактилия.	46,XX,del(18), 1phqh, 1phqh Кариотип после FISH: 46,XY, del(18)(p11.21:)	FISH: 46,XY.ish del(18)(MCG-T-01-)
14	8л	Умственная отсталость, ЗППР, РАС, СДВГ; МАР: эпикант, деформир. ушн. раковины, микрогнатия; нефроптоз, аномалия шейного отдела позвоночника, ВПС.	46,XY,del(18) (p?11.1)	arr dup(7)(q11.22 q11.23)(71997191_ 72310480)x3,del(18) (p11.1)(18p11.32p11.21) (136226_15154053)x1
15	12л	Умственная отсталость, ЗППР, логопедические нарушения, МАР: телекант, катаракта, низко расположен. ушные раковины, короткая шея.	46,XX,del(18) (p11.2)	-

Примечание: \* – оригинальное название ДНК пробы: pBRHS13 [23].

Note: \* – original name of DNA sample: pBRHS13 [23].

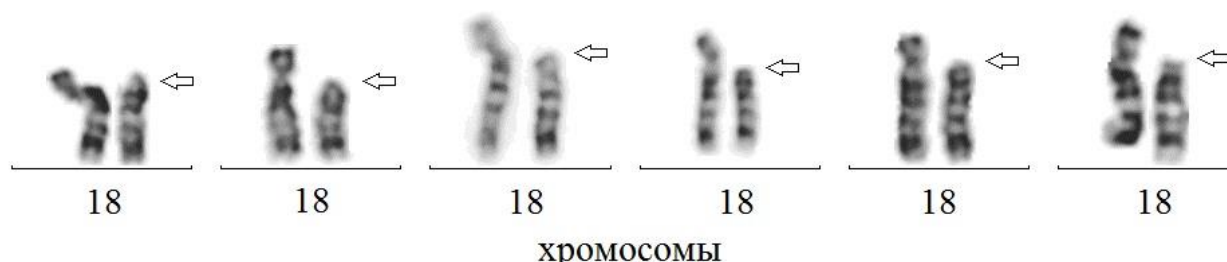


Рис. 3. Панель гомологов хромосомы 18 с делецией короткого плеча (18p-).

В правом гомологе хромосома 18p- указана стрелкой.

Fig. 3. The panel of homologous chromosomes 18 with short arm deletion (18p-).

The arrow (right homologue) shows chromosome 18p-



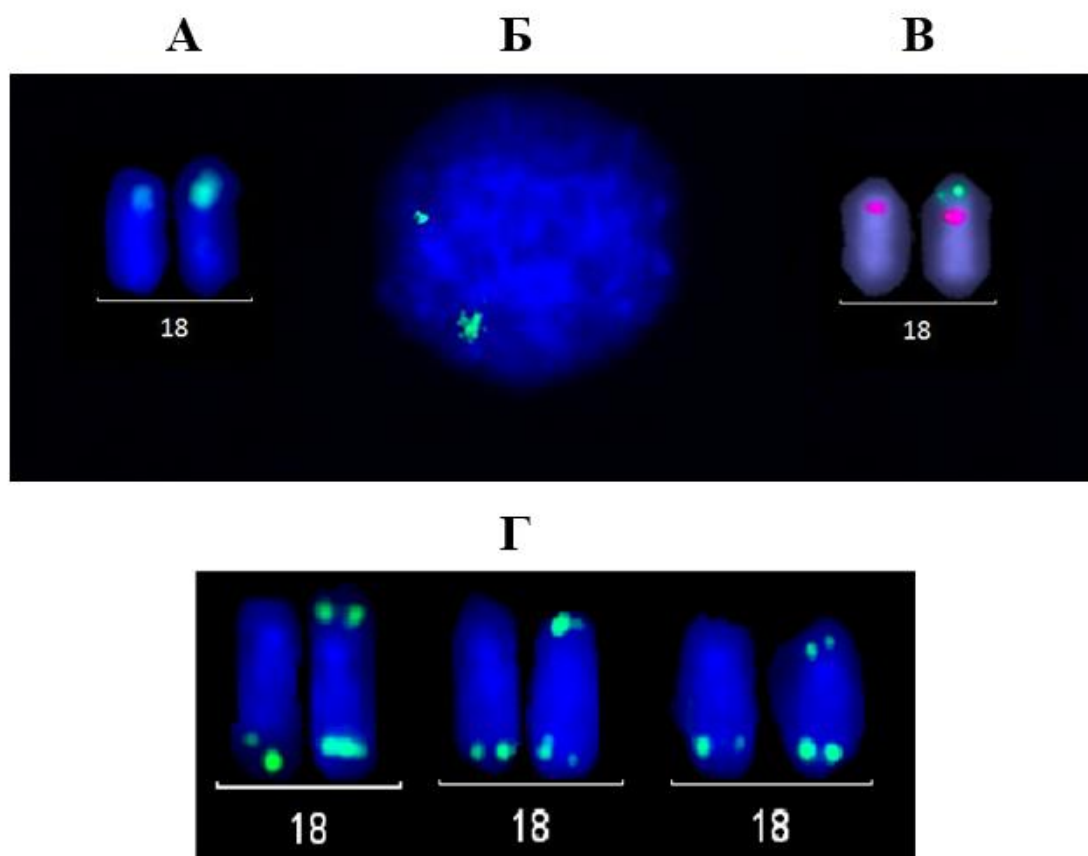


Рис. 4. Результаты FISH исследования пациентов с делецией короткого плеча хромосомы 18: а) исследование с ДНК пробой, метящей короткое плечо хромосомы 18 целиком (пэйнтинговая проба рср), в левом гомологе заметно уменьшение сигнала; б) та же ДНК проба в интерфазном ядре, заметно уменьшение верхнего сигнала; в) исследование с ДНК пробой на субтеломерный участок короткого плеча хромосомы 18 (зеленые сигналы) и с центромерной ДНК пробой (розовые сигналы), сигнал на делетированной хромосоме 18 (левый гомолог) отсутствует; г) исследование с ДНК пробой на все теломеры: сигнал на делетированной хромосоме 18 (в левых гомологах панели из трёх кариотипов) отсутствует.

Fig. 4. Results of FISH analysis of patients with chromosome 18 short arm deletion: a) the analysis using DNA probe, labelling the whole short arm of chromosome 18 (painting probe pcp), the left homologue demonstrates notable decrease of signal; b) the same DNA probe in an interphase nucleus, the decrease of upper signal is notable; c) the analysis using DNA probe labelling chromosome 18 short arm subtelomeric region (green signals), and using centromeric DNA probe (pink signals), the signal in the deleted chromosome 18 (left homologue) is absent; d) the analysis using DNA probe labelling all telomeres: the signal in the deleted chromosome 18 (left homologues of the panel of 3 karyotypes) is absent

FISH исследования представлены в таблице и на рисунке 4. В качестве примера диагностики методом молекулярного кариотипирования можно привести 14й случай из таблицы у мальчика 8ми лет, которому были проведены цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое исследования. Клинические признаки у ребёнка были следующие: ЗППР, СДВГ, черты

аутизма, левосторонний нефроптоз, функциональные нарушения ЖКТ, синусовая тахикардия, диффузный зуб, аномалия шейного отдела позвоночника. Для поиска геномных аномалий и для уточнения точек разрыва при делеции 18р пробанду провели молекулярное кариотипирование (SNParray). Запись результатов молекулярного кариотипа (ISCN 2016):

arr[CRCh37]7q11.22q11.23(71997191\_72310480)×3,18p11.32p11.21(136226\_15154053)×1. Молекулярный анализ показывает, что в случае 14 утрачено практически всё короткое плечо хромосомы 18 (более 15 млн пар нуклеотидов). В полученных данных невозможно выявить критические участки, где локализованы гены, контролируемые синдромом 18p-. Биоинформатический анализ выявил гены, связанные с отдельными клиническими признаками. В основном, это следующие гены: *AFG3L2*, *LPIN2*, *MC2R*, *SBDSP1*, частично ассоциированные с синдромом 18p-.

В результате молекулярного кариотипирования у данного пациента (табл. 1, случай 14) была не только подтверждена делеция 18p, но и выявлена микродупликация хромосомы 7, что, несомненно, внесло свой патологический вклад в клиническую картину пробанда. Известно, что размер всего короткого плеча хромосомы 18 – 16000000-16500000 пар нуклеотидов, включая гетерохроматин центромеры. В коротком плече хромосомы 18 содержится 118 генов, 57 из которых индексированы в базе данных OMIM. Выявленные у ребёнка гены лишь частично ассоциированы с клинической картиной. Необходимы дальнейшие молекулярно-цитогенетические исследования данного синдрома (18p-) с целью определения критических участков.

Результаты наших исследований демонстрируют, что (1) тяжесть клинических проявлений у пациентов с данным синдромом могут сильно варьировать в зависимости от точек разрыва при формировании делеции и, соответственно, от размера делетированного участка и локализованных в нём генов; (2) у пациентов с делецией 18p могут быть геномные аномалии, связанные с другими хромосомами, которые выявляются молекулярно-цитогенетическими методами (FISH, молекулярное кариотипирование), и эти аномалии могут; несомненно, вносить свой патологический вклад в клиническую картину; (3) необходимы дальнейшие молекулярно-цитогенетические исследования делеции короткого плеча хромосомы 18 для

определения критических участков при синдроме 18p-.

**Заключение.** Исследования синдрома 18p- показывают, что эта хромосомная аномалия клинически связана, прежде всего, с возможной аномалией мозга и с различными формами умственной отсталости у детей, а также с ВПР и МАР. При диагностике этого заболевания необходимо применение современных молекулярно-цитогенетических методов исследования. Возможные аномалии генома часто имеют небольшие размеры, не позволяющие увидеть их при стандартном кариотипировании, но они могут значительно влиять на клиническую картину, а в сочетании с другими нарушениями могут увеличить тяжесть патологических проявлений, что необходимо знать для корректного эффективного медико-генетического консультирования семьи, т.е. речь идёт о персонализированном подходе к обследованию больного ребёнка. При этом диагностические технологии данной патологии и возможности применения молекулярно-цитогенетических подходов к исследованию синдрома важны в изучении корреляций фенотип-генотип [14, 19, 21, 22, 25].

Проведение цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований данной хромосомной патологии не только позволит точнее охарактеризовать данный синдром, но и определить молекулярные механизмы патологических процессов, связанных с умственной отсталостью и пороками мозга, выявить критические участки синдрома делеции (частичной моносомии) короткого плеча хромосомы 18.

#### **Информация о финансировании**

*Работа была частично поддержана грантом РФФИ и СИТМА в соответствии с исследовательским проектом № 18-515-34005, ГОСЗАДАНИЕМ Минздрава России №. 121031000238-1, а также Правительственным заданием Министерства науки и высшего образования России №. АААА-А19-119040490101-6.*

## Financial support

The research was partially supported by RFBR and CITMA (Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de la República de Cuba) according to the research project No. 18-515-34005, partially it was supported by the Government Assignment of the Russian Ministry of Health, Assignment 121031000238-1, and also by the Government Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Assignment AAAA-A19-119040490101-6.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

## Список литературы

1. De Grouchy J. The 18p, 18q and 18 syndromes. Birth defects Orig ArtSer; 1969:74-87.
2. Ворсанова СГ, Юров ЮБ, Чернышов ВН Медицинская цитогенетика (учебное пособие). М: «МЕДПРАКТИКА-М»; 2006.
3. Mello CB, Bueno OFA, Benedetto LM, et al. Intellectual, adaptive and behavioural characteristics in four patients with 18p deletion syndrome. Journal of Intellectual Disability Research. 2019;63(3):225-232. DOI: <https://doi.org/10.1111/jir.12568>
4. Hasi-Zogaj M, Sebold C, Heard P, et al. A review of 18p deletions. American Journal of Medical Genetics. Part C (Seminars in Medical Genetics). 2015;169(Is.3):251-264. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31445>
5. Yang A, Kim J, Cho SY, et al. A case of *de novo* 18p deletion syndrome with panhypopituitarism. Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2019;24(1):60-63. DOI: <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.1.60>
6. Turleau C. Monosomy 18 p. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008;3-4:5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-4>
7. Tekeli H, Kendirli MT, Şenol MG, et al. A case with 18p deletion and dystonia and review of the literature. Neurology Asia. 2015;20(3):287-290.
8. Sebold C, Soileau B, Heard PL, et al. Whole Arm Deletions of 18p: Medical and Developmental Effects American Journal of Medical Genetics. Part A. 2015;167(Is.2):313-323. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36880>
9. Kasasbeh FA, Shawabkeh MM, Hawamdeh AA Deletion of 18p Syndrome. Laboratory Medicine. 2011;42 (7):436-438. DOI: <https://doi.org/10.1309/LMAPLK2TVJBX5K9M>
10. Goyal M, Mayuri JM, Singhal S, et al. 18p deletion syndrome: Case report with clinical consideration and management. Contemporary Clinical Dentistry. 2017;8(4):632-636. DOI: [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_129\\_17](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_129_17)
11. Crosiers D, Blaumeiser B, Van Goethem G. Spectrum of Movement Disorders in 18p Deletion Syndrome. Movement Disorders. Clinical Practice. 2019;6(1):70-73. DOI: <https://doi.org/10.1002/mdc3.12707>
12. Демидова ИА, Ворсанова СГ, Куринная ОС, и др. Молекулярное кариотипирование хромосомных аномалий и вариаций числа копий последовательностей ДНК (CNVs) при идиопатических формах умственной отсталости и эпилепсии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):172-197. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-3>
13. Balog J, Goossens R, Lemmers RJLF, et al. Monosomy 18p is a risk factor for faci-oscaphulohumeral dystrophy. Movement Disorders. Clinical Practice. 2018;7:469-478. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105153>
14. Vorsanova SG, Kolotii AD, Kurinnaia OS, et al. Turner's syndrome mosaicism in girls with neurodevelopmental disorders: a cohort study and hypothesis. Molecular Cytogenetics. 2021;14(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00529-2>
15. Chen CP, Lin SP, Chern SR, et al. 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 and Gynecology. 2018;57(4):583-587. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.019>
16. Sun H, Wan N, Wang X, et al. Genotype-phenotype analysis, neuropsychological assessment, and growth hormone response in a patient with 18p deletion syndrome. Cytogenetic and genome research. 2018;154(2):71-78. DOI: <https://doi.org/10.1159/000487371>
17. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. ISCN 2016: an international system for human cytogenomic nomenclature. Basel:

Karger; 2016. DOI:  
<https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06861-0>

18. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S editors. ISCN 2020 – an international system for human cytogenomic nomenclature. Basel: Karger; 2020.

19. Ворсанова СГ, Юров ИЮ, Колотий АД, и др. Хромосомный мозаицизм в материале спонтанных абортот: интерфазный молекулярно-цитогенетический анализ 650 случаев. Генетика. 2010;46(10):1356-1359.

20. Yurov YB, Soloviev IV, Vorsanova SG, et al. High resolution multicolor fluorescence *in situ* hybridization using cyanine and fluorescein dyes: rapid chromosome identification by directly fluorescently labeled alphoid DNA probes. Human Genetics. 1996;97(3):390-398.

21. Ворсанова СГ, Юров ИЮ, Куринная ОС, и др. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HRCGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(8):46-49.

22. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. The cytogenomic "theory of everything": chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(21):8328. DOI:  
<https://doi.org/10.3390/ijms21218328>

23. Vorsanova SG, Yurov YB, Alexandrov IA, et al. 18p- Syndrome: an unusual case and diagnosis by *in situ* hybridization with chromosome 18-specific alphoid DNA sequence. Human Genetics. 1986;72:185-187.

24. Xu LJ, Wu LX, Yuan Q, et al. A case of 18p deletion syndrome after blepharoplasty. International medical case reports journal. 2017;10:15-18. DOI:  
<https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S123938>

25. Heard PL, Carter EM, Crandall AC, et al. High Resolution Analysis of 18q- Using Oligo-Microarray Comparative Genomic Hybridization (aCGH). American Journal of Medical Genetics. Part A. 2009;149(7):1431-1437. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32900>

## References

1. De Grouchy J. The 18p, 18q and 18 syndromes. Birth defects Orig ArtSer; 1969:74-87.

2. Vorsanova SG, Yurov YB, Chernyshov VN. Medical cytogenetics (training manual). M: "MEDPRACTICA-M"; 2006. Russian.

3. Mello CB, Bueno OFA, Benedetto LM, et al. Intellectual, adaptive and behavioural characteristics in four patients with 18p deletion syndrome. Journal of Intellectual Disability Research. 2019;63(3):225-232. DOI:  
<https://doi.org/10.1111/jir.12568>

4. Hasi-Zogaj M, Sebold C, Heard P, et al. A review of 18p deletions. American Journal of Medical Genetics. Part C (Seminars in Medical Genetics). 2015;169( Is.3):251-264. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31445>

5. Yang A, Kim J, Cho SY, et al. A case of *de novo* 18p deletion syndrome with panhypopituitarism. Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2019;24(1):60-63. DOI:  
<https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.1.60>

6. Turleau C. Monosomy 18 p. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008;3-4:5. DOI:  
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-4>

7. Tekeli H, Kendirli MT, Şenol MG, et al. A case with 18p deletion and dystonia and review of the literature. Neurology Asia. 2015;20(3):287-290.

8. Sebold C, Soileau B, Heard PL, et al. Whole Arm Deletions of 18p: Medical and Developmental Effects American Journal of Medical Genetics. Part A. 2015;167(Is.2):313-323. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36880>

9. Kasasbeh FA, Shawabkeh MM, Hawamdeh AA Deletion of 18p Syndrome. Laboratory Medicine. 2011;42 (7):436-438. DOI:  
<https://doi.org/10.1309/LMAPLK2TVJJBX5K9M>

10. Goyal M, Mayuri JM, Singhal S, et al. 18p deletion syndrome: Case report with clinical consideration and management. Contemporary Clinical Dentistry. 2017;8(4):632-636. DOI:  
[https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_129\\_17](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_129_17)

11. Crosiers D, Blaumeiser B, Van Goe-them G. Spectrum of Movement Disorders in 18p Deletion Syndrome. Movement Disorders. Clinical Practice. 2019;6(1):70-73. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/mdc3.12707>

12. Demidova IA, Vorsanova SG, Kurinaia OS, et al. Molecular karyotyping of chromosomal anomalies and copy number variations (CNVs) in idiopathic forms of intellectual disability and epilepsy. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):172-197. Russian. DOI:  
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-3>

13. Balog J, Goossens R, Lemmers RJLF, et al. Monosomy 18p is a risk factor for faci-



oscapulohumeral dystrophy. *Movement Disorders. Clinical Practice.* 2018;7:469-478. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105153>

14. Vorsanova SG, Kolotii AD, Kurinnaia OS, et al. Turner's syndrome mosaicism in girls with neurodevelopmental disorders: a cohort study and hypothesis. *Molecular Cytogenetics.* 2021;14(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00529-2>

15. Chen CP, Lin SP, Chern SR, et al. 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 and Gynecology.* 2018;57(4):583-587. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.019>

16. Sun H, Wan N, Wang X, et al. Genotype-phenotype analysis, neuropsychological assessment, and growth hormone response in a patient with 18p deletion syndrome. *Cytogenetic and genome research.* 2018;154(2):71-78. DOI: <https://doi.org/10.1159/000487371>.

17. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. *ISCN 2016: an international system for human cytogenomic nomenclature.* Basel: Karger; 2016. DOI: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06861-0>

18. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S editors. *ISCN 2020 – an international system for human cytogenomic nomenclature.* Basel: Karger; 2020.

19. Vorsanova SG, Iourov IY, Kolotii AD, et al. Chromosomal Mosaicism in Spontaneous Abortions: Analysis of 650 Cases. *Russian Journal of Genetics.* 2010;46(10):1356-1359. Russian.

20. Yurov YB, Soloviev IV, Vorsanova SG, et al. High resolution multicolor fluorescence *in situ* hybridization using cyanine and fluorescein dyes: rapid chromosome identification by directly fluorescently labeled alphoid DNA probes. *Human Genetics.* 1996;97(3):390-398.

21. Vorsanova SG, Iurov Iu, Kurinnaia OS, et al. Genomic abnormalities in children with mental retardation and autism: the use of comparative genomic hybridization *in situ* (HRCGH) and molecular karyotyping with DNA-microchips (array CGH). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova.* 2013;113(8):46-9.

22. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB, et al. The cytogenomic "theory of everything": chromohelkosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging. *International Journal of Molecular Sciences.*

2020;21(21):8328.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218328>

23. Vorsanova SG, Yurov YB, Alexandrov IA, et al. 18p- Syndrome: an unusual case and diagnosis by *in situ* hybridization with chromosome 18-specific alphoid DNA sequence. *Human Genetics.* 1986;72:185-187.

24. Xu LJ, Wu LX, Yuan Q, et al. A case of 18p deletion syndrome after blepharoplasty. *International medical case reports journal.* 2017;10:15-18. DOI: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S123938>

25. Heard PL, Carter EM, Crandall AC, et al. High Resolution Analysis of 18q- Using Oligo-Microarray Comparative Genomic Hybridization (aCGH). *American Journal of Medical Genetics. Part A.* 2009;149(7):1431-1437. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32900>

#### Список сокращений

ВПР – врождённые пороки развития

ВПС – врожденный порок сердца

ГЗПМР – грубая задержка психомоторного развития

ЗПМР – задержка психомоторного развития

ЗППР – задержка психоречевого развития

ЗРР – задержка речевого развития

ЗФР – задержка физического развития

МАР – микроаномалии развития

МВПР – множественные врождённые пороки развития

РАС – расстройства аутистического спектра

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

Статья поступила в редакцию 17 июня 2021 г.

Поступила после доработки 23 июля 2021 г.

Принята к печати 30 июля 2021 г.

Received 17 June 2021

Revised 23 July 2021

Accepted 30 July 2021

#### Информация об авторах

**Светлана Григорьевна Ворсанова**, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; главный научный сотрудник



ник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>.

**Юрий Борисович Юров**, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующий лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (до 2017г); главный научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (до 2017 г), г. Москва, Российская Федерация, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9251-2286>.

**Ирина Александровна Демидова**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: demidovaia@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7604>.

**Виктор Сергеевич Кравец**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: victorsknavets@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-3993>.

**Алексей Дмитриевич Колотий**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогене-

тики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7672-588X>.

**Кирилл Сергеевич Васин**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: vasin-ks@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2799-3706>.

**Илья Владимирович Соловьев**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории цитогенетики и геномики психических заболеваний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-8983>.

**Иван Юрьевич Юров**, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. профессора Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; главный научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>.

### Information about the authors

**Svetlana G. Vorsanova**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease» Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Principal Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>.

**Yuri B. Yurov**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Laboratory of Cytogenetics and Genomics of Mental diseases Mental Health Research Center (before 2017), Principal Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University (before 2017), Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9251-2286>.

**Irina A. Demidova**, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: demidovaia@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7604>.

**Victor S. Kravets**, Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher at Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health

Research Center, Moscow, Russia, E-mail: victorskavets@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-3993>.

**Alexey D. Kolotii**, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher at Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: kolotiyad@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7672-588X>.

**Kirill S. Vasin**, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Researcher at Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases» Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, E-mail: vasin-ks@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2799-3706>.

**Ilia V. Soloviev**, Cand. Sci. (Medicine), Researcher of Laboratory of Cytogenetics and Genomics of Mental diseases Mental Health Research Center, Moscow, Russia, E-mail: svorsanova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-8983>.

**Ivan Y. Iourov**, Doct. Sci. (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory named after Professor Y.B. Yurov Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain Mental Health Research Center, Principal Researcher of Laboratory «Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Disease» Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Professor of the Medical Genetics Department of Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia, E-mail: ivan.iourov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>.