

doi 10.18699/vjgb-25-69

Семейный случай редкого варианта дупликации Hq28

А.Э. Копытова ^{1, 2}, Е.Н. Толмачева ³, Д.А. Емелина ⁴, О.С. Готов ⁵, В.В. Мирошникова ^{1, 2},
Т.С. Усенко ^{1, 2}, О.Ю. Васильева ³, Е.Д. Касьянов ⁴, Е.А. Фонова ³, И.В. Макаров ^{4, 6},
А.Д. Лобанов ⁷, Г.Э. Мазо ⁴, С.Н. Пчелина ^{1, 2}, И.Н. Лебедев ³

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

⁴ Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

✉ kopytovaalena@mail.ru

Аннотация. К настоящему времени известно, что на долю генетических факторов, вносящих вклад в этиологию нарушения интеллектуального развития, приходится от 25 до 50 % случаев. Среди генетических причин наиболее существенную роль играют хромосомные аномалии, в том числе микроделеции и микродупликации. Нами обследована семья, в которой у двух мальчиков в возрасте 8 и 7 лет диагностирована легкая интеллектуальная недостаточность. С помощью матричной сравнительной геномной гибридизации у обоих братьев была обнаружена дупликация Hq28. Мать мальчиков является носительницей такой же дупликации с 88 % смещением инактивации X-хромосомы. Размер перестройки составил 439.6 т.п.н. В данном регионе локализовано восемь генов (*F8*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBP1*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, *CMC4*). Рассматриваемый хромосомный регион перекрывается с областью синдрома дупликации Hq28 (OMIM 300815), характеризующегося интеллектуальной недостаточностью, поведенческими и психиатрическими нарушениями, рецидивирующими инфекциями, атопическими заболеваниями и характерными чертами лица у мужчин. Ранее описаны нарушения интеллектуального развития, обусловленные рецессивными однонуклеотидными вариантами в генах *RAB39B* (OMIM 300271, OMIM 311510) и *CLIC2* (OMIM 300886). Полноэкзомное секвенирование не выявило дополнительных патогенных и потенциально патогенных вариантов, ассоциированных с нарушениями интеллектуального развития. Оценка клинической значимости обнаруженной дупликации с помощью интернет-ресурса AutoCNV и собственных данных позволила классифицировать этот вариант как патогенный, что предполагает, что он может быть причиной интеллектуальной недостаточности у пациентов.

Ключевые слова: синдром дупликации Hq28; матричная сравнительная геномная гибридизация; вариации числа копий участков ДНК (CNV); интеллектуальная недостаточность; *RAB39B*; *CLIC2*

Для цитирования: Копытова А.Э., Толмачева Е.Н., Емелина Д.А., Готов О.С., Мирошникова В.В., Усенко Т.С., Васильева О.Ю., Касьянов Е.Д., Фонова Е.А., Макаров И.В., Лобанов А.Д., Мазо Г.Э., Пчелина С.Н., Лебедев И.Н. Семейный случай редкого варианта дупликации Hq28. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5): 636-643. doi 10.18699/vjgb-25-69

Финансирование. Проведение матричной сравнительной геномной гибридизации, оценка статуса инактивации X-хромосомы и подтверждение выявленных микроструктурных хромосомных перестроек методом ПЦР в режиме реального времени выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-65-00017.

Сбор и подготовка биологических образцов для проведения цитогенетического исследования и экзомного секвенирования выполнены при финансовой поддержке государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 1023031500037-7-1.6.8;1.6.1;1.6.2;1.6.3 «Изучение молекулярных и клеточных компонентов патогенеза социально-значимых заболеваний для разработки методов ранней диагностики и лечения»).

Экзомное секвенирование проведено при поддержке Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» (Соглашение 075-15-2023-132 от 14.02.2023).

Благодарности. Молекулярно-цитогенетические исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» на базе Томского НИМЦ.

A family case of a rare Xq28 duplication

A.E. Kopytova ^{1, 2} , E.N. Tolmacheva ³, D.A. Emelina ⁴, O.S. Glotov ⁵, V.V. Miroshnikova ^{1, 2},
T.S. Usenko ^{1, 2}, O.Yu. Vasilyeva ³, E.D. Kasyanov ⁴, E.A. Fonova ³, I.V. Makarov ^{4, 6},
A.D. Lobanov ⁷, G.E. Mazo ⁴, S.N. Pchelina ^{1, 2}, I.N. Lebedev ³

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Center "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningradskaya Oblast, Russia

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

⁴ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

⁵ Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁷ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

 kopytovaalena@mail.ru

Abstract. Genetic factors contribute to the etiology of intellectual disability in 25–50 % of cases. Chromosomal abnormalities, such as microdeletions and microduplications, are the most significant genetic causes. We examined a family where two boys, aged 8 and 7, were diagnosed with mild intellectual disability. Using array-based comparative genomic hybridization, we detected a duplication of Xq28 in both brothers on the X chromosome inherited from a healthy mother with skewed (88 %) X-chromosome inactivation. The size of the rearrangement is 439.6 kilobases (kb). Eight genes are located in this region, including *F8*, *MTC1*, *BRCC3*, *VBP1*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, and *CMC4*. This chromosomal region overlaps with the region of Xq28 duplication syndrome (OMIM 300815), characterized by intellectual disability, behavioral and psychiatric disorders, recurrent infections, atopic diseases, and specific facial features in affected male individuals. Whole-exome sequencing did not reveal pathogenic or likely pathogenic variants associated with neurodevelopmental disorders. These disorders have been previously linked to X-linked recessive single-nucleotide variants in *RAB39B* (OMIM 300271, 311510) and *CLIC2* (OMIM 300886). An assessment of the clinical significance of the identified duplication, using the AutoCNV internet resource and original data, allowed us to classify this variant as pathogenic. This implies that the identified duplication may be the cause of intellectual disability in patients.

Key words: Xq28 duplication syndrome; array-based comparative genomic hybridization; copy number variations (CNVs); intellectual disability; *RAB39B*; *CLIC2*

For citation: Kopytova A.E., Tolmacheva E.N., Emelina D.A., Glotov O.S., Miroshnikova V.V., Usenko T.S., Vasilyeva O.Yu., Kasyanov E.D., Fonova E.A., Makarov I.V., Lobanov A.D., Mazo G.E., Pchelina S.N., Lebedev I.N. A family case of a rare Xq28 duplication. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5): 636-643. doi 10.18699/vjgb-25-69

Введение

Интеллектуальная недостаточность (ИН) представляет собой группу нарушений, характеризующихся врожденным или рано приобретенным недоразвитием психики с выраженной недостаточностью интеллекта (когнитивных, речевых, социальных способностей). По данным Всемирной организации здравоохранения за 2021 г., приблизительно 1–3 % населения страдает от различных форм ИН (Schalock et al., 2021). От 25 до 50 % случаев ИН являются результатом генетических нарушений на хромосомном или геномном уровне (Лавров и др., 2016).

Недавние исследования показывают, что вариации числа копий участков ДНК (CNV) обнаруживаются у 15–25 % пациентов с ИН и/или множественными врожденными аномалиями (Iyer, Girirajan, 2015; Федотов и др., 2024) и могут играть важную роль в этиологии ИН. CNV представляют собой уменьшение или увеличение копийности отдельных фрагментов ДНК (микроделеции, микродупликации и др.) размером от нескольких тысяч пар оснований до 5 миллионов пар нуклеотидов по отношению к референсному геному (Kearney et al., 2011). Синдром дупликации Xq28 (OMIM 300815) является наиболее частой причиной ИН у мужчин и имеет несколько вариантов в зависимости от локализации границ (Толмачева и др., 2022). Вариант, связанный с увеличением копий района, захватывающего гены *RAB39B* и *CLIC2*, встречается редко

и описан только в нескольких исследованиях (El-Hattab et al., 2011; Vanmarsenille et al., 2014; Ballout et al., 2021). Предполагается, что повышенная доза этих двух генов может быть ответственна за фенотип заболевания. Однако молекулярный механизм развития патологии и вклад избыточного количества *RAB39B* в развитие ИН остаются в значительной степени неясными (Wang Z. et al., 2023). Поэтому описание новых случаев, связанных с увеличением дозы генов *RAB39B* и *CLIC2*, необходимо для прояснения их роли в этиологии интеллектуальной недостаточности.

Целью настоящей работы стало описание семейного случая редкой дупликации Xq28, включающей кандидатные гены *RAB39B* и *CLIC2*, в семье с ИН у двоих детей.

Материалы и методы

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Протокол № 3 от 25.04.24). Родителями было подписано информированное согласие на проведение исследования и описание клинического случая.

Образцы периферической крови пациентов и их родителей были получены из ресурсов биобанка «Биобанк НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева».

Кровь забирали с помощью стандартной процедуры из локтевой вены в пробирку с ЭДТА. Образцы крови хранились в холодильнике при –20 °С. Геномную ДНК

выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции.

Матричную сравнительную геномную гибридизацию проводили по протоколу, рекомендованному производителем (Agilent Technologies, США), с использованием микрочипов SurePrint G3 Human CGH MicroarrayKit, 8×60K (Agilent Technologies, США). Детекцию выполняли с помощью сканера для чтения флуоресцентных сигналов с микрочипов SureScan Microarray (Agilent Technologies, США). Данные получали с помощью программы Scan (v. 9.1.1.1) и визуализировали в программе Cytogenomics (v. 3.0.6.0) (Agilent Technologies, США). Для интерпретации полученных в ходе микрочиповой диагностики результатов и определения клинической значимости идентифицированных CNV руководствовались рекомендациям Американской коллегии по медицинской генетике и геномике совместно с проектом «Клинический геномный ресурс» и Российского общества медицинских генетиков (Brandt et al., 2020; Riggs et al., 2020; Лебедев и др., 2023), а также применяли информацию, полученную из баз данных DGV, OMIM, DECIPHER. Клинические признаки проанализированы с привлечением данных литературы. Особое внимание было уделено анализу генного состава хромосомных перестроек. Классификация патогенетической значимости дупликации осуществлялась с помощью балльной оценки в программе AutoCNV (<https://phoenix.bgi.com/autocnv/>) и на основе оценки статуса инактивации X-хромосомы (Tolmacheva et al., 2025). CNV классифицируются как патогенные в том случае, когда их оценка составляет 0.99 балла или выше с использованием полуквантитативной системы критериев доказательства (Лебедев и др., 2023).

Подтверждение выявленной CNV у пациентов и установление ее происхождения проводили методом количественной ПЦР в режиме реального времени с подбором праймеров на экзон 3 гена *CMC4* (F 5'-CTGTCATCCAA GAAGTGCCTAA-3', R 5'-TACTTTGATGCAGACTTCC GTG-3').

Статус инактивации X-хромосомы определяли методом, основанным на амплификации высокополиморфного экзона 1 гена рецептора андрогена (*AR*, Xq12) с помощью метилчувствительной количественной ПЦР. Предварительно проводили гидролиз тотальной ДНК метилчувствительной эндонуклеазой рестрикции HpaII. Продукты ПЦР разделяли с помощью фрагментного анализа. Степень инактивации одной из родительских X-хромосом >80 % принималась как асимметричная инактивация X-хромосомы.

Полноэкзомное секвенирование. Библиотеки были подготовлены с использованием панели KAPA HyperExome (Roche, США), согласно протоколу производителя. Секвенирование конвертированных библиотек (MGI Easy Universal Library Conversion Kit (App-A), MGI, Китай) выполнено на NGS-секвенаторе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай). После секвенирования контроль качества данных проводился с помощью FastQC (Andrews, 2020). Затем полученные данные картировались на референсный геном человека (GRCh38) с применением Burrows–Wheeler Aligner (BWA v.0.7.17) (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>). Для устранения возможных артефактов дупликации

на этапе амплификации применялся инструмент GATK MarkDuplicates, позволяющий идентифицировать и исключать ПЦР-дубликаты (McKenna et al., 2010). Далее осуществлялись базовая перекалибровка качества прочтений (Base Quality Score Recalibration – BQSR) и локальное перекартирование коротких инсерций/делений с помощью GATK BaseRecalibrator и ApplyBQSR.

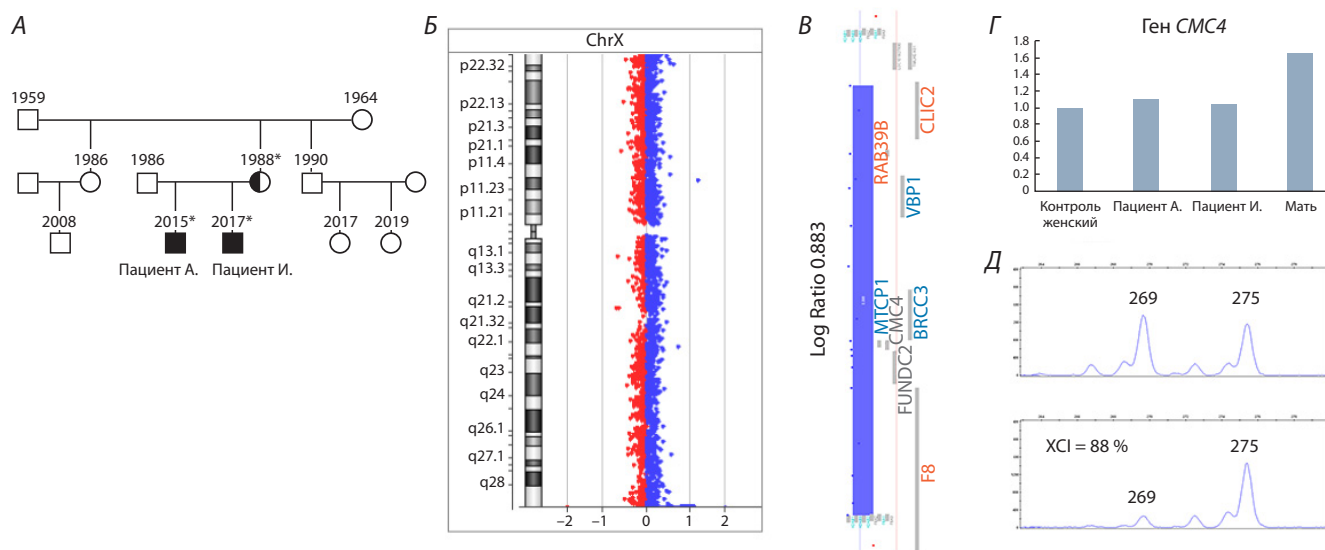
Поиск вариантов проводился с использованием GATK HaplotypeCaller, после чего применялась многоуровневая фильтрация: исключались низкокачественные варианты (QUAL < 30, DP < 10), удалялись частые варианты (gnomAD_AF > 0.01) (<https://gnomad.broadinstitute.org>). Аннотация вариантов была выполнена с помощью ANNOVAR (Wang K. et al., 2010) и баз данных refGene, ClinVar, gnomAD, dbNSFP. При анализе редких патогенных вариантов учитывались критерии ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) (Richards et al., 2015), клиническая значимость вариантов (ClinVar) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), прогнозируемое влияние на белок (*in silico*) с использованием инструментов: SIFT (<http://sift.jcvi.org>), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/wiki/pph2/about>), PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>).

Результаты

За консультацией к психиатру отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России (г. Санкт-Петербург) обратилась семья, где два пациента (братья), А., 2015 г. р. (возраст 8 лет) и И., 2017 г. р. (возраст 7 лет), имели нарушения интеллектуального развития. Для уточнения диагноза и подбора терапии пациенты вместе с матерью были госпитализированы.

Пациент А. 2015 г. р., национальность – лезгин, наследственность отягощена, у младшего брата И.Н. Сидит с 7 мес., ходит с 1 года 4 мес., речь в виде отдельных слов появилась в 3.5 года. Перинатальный анамнез отягощенный. Рожден от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии, хронической гипоксии плода. Роды срочные, на 41-й неделе, путем плановой операции кесарево сечение, вес при рождении 3500 г (50 процентиль), окружность головы при рождении 35 см (25 процентиль), балл по шкале Апгар 7/7. В неонатальный период отмечалась длительная желтуха, проблемы с кормлением. Наблюдался ортопедом в связи с диагнозом плоско-вальгусная стопа. В связи с отставанием в развитии речи консультирован логопедом, выявлено общее недоразвитие речи III уровня, псевдобульбарная дизартрия. На момент осмотра рост пациента составлял 122 см, вес 24 кг.

К моменту обращения в клинической картине наблюдались синдром дефицита внимания и гиперактивности, агрессия, истерики на фоне запретов, нарушения сна, отсутствовало желание учиться. Был проконсультирован клиническим психологом. По результатам обследования на первый план выступала неравномерность интеллектуального развития у ребенка с задержкой в развитии вербального компонента интеллекта и нарушением отдельных когнитивных процессов (внимание, истощаемость психических процессов) по органическому типу. В процессе работы мальчик нуждался в индивидуальном сопровождении ввиду недостаточной самоорганизации,



Результаты молекулярно-цитогенетического анализа семьи.

А – родословная семьи; звездочкой отмечены пациенты, обследованные в данном исследовании. Б – профиль aCGH хромосомы X у пациента И. В – генный состав в дуплицированном участке Xq28 (синий). Г – результаты ПЦР в режиме реального времени, полученные с использованием праймеров для экзона 3 гена CMC4. Ось X – контрольная женская ДНК и ДНК обследованных индивидуумов; ось Y – кратное изменение количества копий ДНК. Д – анализ статуса инактивации хромосомы X у здоровой носительницы дупликации Xq28.

нарушений внимания. В формально-числовом выражении по методике Векслера вербальный интеллектуальный показатель (ВИП) = 56 (в формально-числовом выражении соответствует легкому уровню недоразвития), невербальный интеллектуальный показатель (НИП) = 94 (соответствует уровню низкой возрастной нормы).

К моменту обращения ребенку была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При МР-исследовании данных за неопластический и демиелинизирующий процессы, очаговые изменения в ткани головного мозга не получено.

В отделении ребенку был проведен видео-ЭЭГ-мониторинг ночного сна, выявлены умеренно выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга органического генеза (с преобладанием в правых фронтальных отделах), некоторое усиление возбудимости глубоких структур на диэнцефальном уровне, нарастающее в фазу быстрого сна II. Специфическая пароксизмальная активность не регистрировалась.

На основании клинической картины и проведенных в стационаре обследований был выставлен диагноз: задержка речевого развития, сочетающаяся с задержкой интеллектуального развития и специфическими расстройствами учебных навыков. Нарушения активности и внимания. На момент включения в исследование пациент принимал тиаприд в целях коррекции возбудимости, агрессивных реакций.

Пациент И. 2017 г. р., национальность – лезгин, наследственностьотягощена, у старшего брата ИИ. Сидит с 7 мес., ходит с 1 года 3 мес., речь в виде отдельных слов появилась к 3 годам. Перинатальный анамнез отягощенный. Рожден от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии, хронической гипоксии плода. Роды в срок, путем плановой операции кесарево сечение, вес при рождении 3950 г (50–75 перцентиль), окружность головы при рождении 37 см (75 перцентиль),

балл по шкале Апгар 7/7. На момент осмотра рост пациента И. 115 см, вес 20.5 кг. Среди хронических заболеваний у мальчика выявлена плоско-вальгусная стопа, деформация грудной клетки, энурез, запоры. Нарушений зрения и слуха не наблюдалось.

К моменту обращения в клинической картине на первый план выступали когнитивные нарушения, синдром дефицита внимания и гиперактивности. По результатам психологической диагностики выявлена задержка психоречевого развития, недостаточное развитие вербально-логического компонента интеллектуальной деятельности. В формально-числовом выражении по результатам исследования по методике Векслера продуктивность интеллектуальной деятельности (вариант для дошкольников – WPPSI) ВИП = 56 (умеренный уровень недоразвития), НИП = 100 (уровень возрастной нормы).

До настоящего обращения ребенку также была проведена МРТ головного мозга, данных за неопластический и демиелинизирующий процессы, очаговые изменения в ткани головного мозга не получено.

На основании клинической картины и проведенных в стационаре обследований был выставлен диагноз: легкая интеллектуальная недостаточность с выраженными речевыми нарушениями, синдромом дефицита внимания и гиперактивности. На момент включения в исследование пациент принимал амитриптилин в целях коррекции нарушений внимания и гиперактивности.

У матери 1988 г. р., по национальности – лезгинка, проблем со здоровьем не наблюдается. Отец перенес обширный инфаркт, у матери – обостренная грыжа. Репродуктивный анамнез семьи: медицинских и спонтанных abortов не было. Есть старшая сестра и младший брат, у которых также есть сын и две дочери соответственно. Родословная семьи представлена на рисунке, А. Клинических проявлений, выявленных у сибсов, у остальных родственников в семье не наблюдалось. Дисморфий нет.

Половые органы, кожа и придатки, скелет без патологии. Зрение и слух без патологии. Речь не нарушена, речевое развитие своевременное. Походка не нарушена. Наблюдался единичный эпизод аффективной фазы с психозом после родов.

Для уточнения причин развития ИН пациентам было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование – матричная сравнительная геномная гибридизация (см. рисунок). У обоих мальчиков была выявлена дупликация Xq28 – $\text{arr}[\text{GRCh37}] \text{Xq28}(154,120,738_154,560,375) \times 3$, унаследованная от здоровой матери. При этом у матери выявлено 88 % смещение инактивации X-хромосомы. Размер перестройки 439.6 т. п. н. В данном регионе локализовано восемь генов (*F8*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBPI*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, *CMC4*). Методом ПЦР в режиме реального времени было подтверждено наличие CNV у обоих сибсов и их матери.

Для обоих сибсов также было проведено полноэкзомное секвенирование, чтобы исключить другие патогенные варианты в кодирующих областях генов, которые могли бы оказывать влияние на развитие заболевания. При анализе данных полноэкзомного секвенирования патогенных или вероятно патогенных вариантов, которые могли бы объяснить клиническую картину, не выявлено.

Обсуждение

Клинические наблюдения показывают, что ИН чаще встречается у мужчин, чем у женщин (Умственная отсталость у детей, 2024). На случаи X-сцепленной ИН (X-linked intellectual disability, XLID) приходится около 10–15 % всех наследственных случаев заболевания у мужчин (Толмачева и др., 2022). На сегодняшний день описано 114 форм XLID и 172 гена, варианты в которых могут способствовать развитию XLID (по данным Greenwood Genetic Center, X-Linked Intellectual Disability) (Tolmacheva et al., 2025). При этом на долю хромосомных микроструктурных перестроек при XLID приходится примерно 5 % случаев (Bauters et al., 2008).

В обследованной нами семье у двух братьев 7 и 8 лет выявлена дупликация Xq28 размером 439.6 т. п. н., затрагивающая восемь генов (*F8*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBPI*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, *CMC4*). Дупликация унаследована детьми от здоровой матери.

Область рассматриваемой хромосомной микроперестройки перекрывается с областью синдрома дупликации Xq28 (OMIM 300815). Синдром дупликации Xq28 – X-сцепленное заболевание, приводящее к ИН, характеризующееся различной степенью когнитивных нарушений (обычно более выраженных у мужчин), широким спектром нейроповеденческих аномалий и различными лицевыми дисморфиями (El-Hattab et al., 2011, 2015; Lannoy et al., 2013; Vanmarsenille et al., 2014; Воинова и др., 2015; Ballout et al., 2021). Основные симптомы, описанные у пациентов с данным синдромом, перечислены в таблице. Редкие случаи дупликации возникают *de novo*. В большинстве случаев большие мальчики наследуют дистальную дупликацию длинного плеча хромосомы X от своих матерей. Матери, являясь гетерозиготными носителями, часто не имеют явных клинических признаков заболевания благодаря неслучайной инактивации X-хромосомы (Amos-Landgraf

et al., 2006; Лавров и др., 2016; Толмачева и др., 2022). Иногда у матерей могут наблюдаться тревожно-депрессивные расстройства, специфические черты личности, недоразвитие речи, а также судороги. В обследованной нами семье у матери, носительницы дупликации Xq28, было обнаружено 88 % смещение инактивации X-хромосомы, что, вероятнее всего, объясняет отсутствие у нее клинических признаков ИН.

Сегмент Xq28 представляет особый интерес, поскольку он содержит множество низкокопийных повторов (low copy repeats, LCR), расположенных в непосредственной близости друг от друга, что делает этот регион склонным к неаллельной гомологичной рекомбинации, которая может привести к формированию гамет с реципрокными хромосомными микроделециями и микродупликациями (Vandewalle et al., 2009). Наиболее часто дуплицированная область включает ген метил-СрG-связывающего белка 2 (*MECP2*) с минимальным размером дупликации 0.2 млн п. н. У пациентов с дупликацией *MECP2* наблюдаются тяжелая форма ИН, некупируемые судороги и рецидивирующие инфекции. Дупликации в соседних теломерных областях, которые включают ген ингибитора диссоциации GDP 1 (*GDI1*) и ген gas-ассоциированного белка *RAB39B* (*RAB39B*), независимо связаны с ИН (Толмачева и др., 2022). Тяжесть клинических признаков у пациентов с дупликациями, затрагивающими ген *GDI1*, коррелирует с числом копий данного гена (Vandewalle et al., 2009). Следует отметить, что в описанном нами случае дуплицированный регион не захватывал гены *MECP2* и *GDI1*, но включал ген *RAB39B*. Предполагается, что когнитивные и другие нейropsychические проявления, наблюдаемые у лиц с синдромом дупликации Xq28, могут быть результатом повышенных доз *CLIC2* и *RAB39B*, что основано на последовательном обнаружении обоих локусов в пределах наименьшей области перекрытия между дуплицированными сегментами всех обнаруженных на сегодняшний день пораженных лиц (Andersen et al., 2014; El-Hattab et al., 2015).

CLIC2 кодирует внутриклеточный трансмембранный белок хлоридного канала 2 – *CLIC2*, присутствующий в клетках сердца и скелетных мышц, и функционирует как регулятор кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах посредством взаимодействия с сердечным рианодиновым рецептором (RyR2) (Board et al., 2004; Meng et al., 2009). Патогенные миссенс-варианты в гене *CLIC2* приводят к особой форме синдрома ИН, сцепленной с X-хромосомой (XLID 32, OMIM 300886) (Takano et al., 2012). Клинические проявления XLID 32 перечислены в таблице. Однако вклад дупликации гена *CLIC2* в развитие клинических признаков ИН остается неопределенным. Количественный анализ экспрессии гена *CLIC2* указывает на отсутствие существенной дозочувствительности (Vanmarsenille et al., 2014).

Другим кандидатным геном, который предположительно связан с развитием клинических признаков ИН, является ген *RAB39B*, кодирующий внутриклеточный сигнальный белок семейства Rab-GTPаз, который играет ключевую роль в регуляции работы рецептора глутамата AMPA (GluA2), способствует синаптогенезу и разветвлению нейронов (Mignogna et al., 2015). Патогенные варианты в

Сравнение клинических особенностей у пациентов в обследуемой семье с данными из литературы

Симптомы	Синдром дупликации Xq28 ^a	XLID 32 ^b	XLID 72 ^c	Пациент А.	Пациент И.
Нарушения нейropsychического развития					
Интеллектуальная недостаточность	16/19	4/5	14/14	+	+
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	6/19	–	5/14	+	+
Агрессия и раздражительность	6/19	–	1/14	+	–
Расстройство аутистического спектра	2/19		3/14	–	–
Задержка речевого развития	–	1/5	6/14	+	+
Общая задержка развития	–	2/5	4/14	–	–
Судороги	–	4/5	3/14	–	–
Депрессия, биполярное расстройство, шизофрения	3/19	–	–	–	–
Нарушение сна	3/19	–	–	+	–
Сердечно-сосудистые отклонения	–	2/5	–	–	–
Рецидивирующие синопульмональные инфекции					
Отит	8/19	–	–	–	–
Пневмония	4/19	1/5	–	–	–
Инфекции верхних дыхательных путей	2/19	–	–	–	–
Атопические состояния					
Астма	6/19	–	–	–	–
Аллергический ринит	5/19	–	–	–	–
Экзема	2/19	–	–	–	–
Антропометрические отклонения					
Ожирение	5/19	–	1/14	–	–
Высокий рост	3/19	–	–	–	–
Микроцефалия	1/19	–	–	+	–
Долихоцефалия	–	–	2/14	–	–
Макроцефалия	–	–	6/14	–	+
Аномалии конечностей и/или пальцев					
Клинодактилия	2/19	–	–	–	–
Преаксиальная полидактилия	1/19	–	–	–	–
Вальгусная деформация стопы	1/19	–	–	+	+
Дисморфические черты лица					
Высокий лоб	11/19	–	–	–	–
Нависающие верхние веки	8/19	–	–	–	–
Широкая переносица	8/19	–	–	–	–
Толстая нижняя губа	5/19	–	–	–	–
Вытянутое лицо	4/19	–	3/14	–	–
Большие уши	4/19	4/5	5/14	–	–

Примечание. ^a В соответствии с (El-Hattab et al., 2011, 2015; Lannoy et al., 2013; Vanmarsenille et al., 2014; Ballout et al., 2021). ^b В соответствии с (Witham et al., 2011; Takano et al., 2012). ^c В соответствии с (Russo et al., 2000; Giannandrea et al., 2010).

гене *RAB39B* приводят к развитию ИИ – XLID 72 (OMIM 300271) и синдрому Вайсмана (OMIM 311510). В таблице представлены клинические проявления XLID 72. Патогенные варианты с потерей функции *RAB39B* также были связаны с ранним началом болезни Паркинсона (Wilson et al., 2014; Lesage et al., 2015). У четырех мужчин с дупликацией *RAB39B* были выявлены ИИ и расстройства поведения (Vanmarsenille et al., 2014). Кроме того, сверхэкспрессия

гена *RAB39B* в первичных нейронах гиппокампа мышей приводила к нарушению развития нейронов и синаптической дисфункции (Vanmarsenille et al., 2014). Также у мышей со сверхэкспрессией гена *RAB39B* наблюдались определенные нарушения интеллекта и поведения: нарушения способности к распознаванию и кратковременной рабочей памяти, аутистические расстройства (Wang Z. et al., 2023).

Вопрос о патогенетической значимости рассматриваемой дупликации до сих пор остается открытым из-за небольшого числа опубликованных и представленных в базах данных случаев. Показано, что ген *RAB39B* у человека является дозозависимым, но доказана только его гаплонедостаточность (ClinGen DS, <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/RAB39B>). В связи с этим, согласно программе для определения патогенетической значимости CNV (AutoCNV), дупликация Xq28, включающая ген *RAB39B*, оценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью (балл равен 0). Однако, учитывая сегрегацию наследуемой перестройки в семье, в программе AutoCNV следует выбрать пункт 5D («CNV связана с определенным фенотипом, наблюдаемым в семье пациента»), что дает балл, равный 0.45. Асимметричная инактивация X у матери-носительницы данного варианта составляет 88 %, что добавляет еще 0.65 балла (Tolmacheva et al., 2025). Таким образом, суммарный балл для этой CNV составляет 1.1, что позволяет интерпретировать вариант как патогенный.

При сопоставлении клинических проявлений в обследуемой семье с данными литературы нами выявлены общие симптомы, характерные и для синдрома дупликации Xq28, и для XLID 32 или XLID 72, такие как ИН с нарушением речевого развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности. У обоих мальчиков наблюдается вальгусная деформация стопы, что было ранее описано как редкое проявление при синдроме дупликации Xq28. У старшего брата наблюдаются нарушения сна, что тоже характерно для пациентов с синдромом дупликации Xq28. При этом у младшего брата есть симптомы, не описанные ранее при вышеуказанных заболеваниях, а именно деформация грудной клетки и энурез.

Заключение

Сопоставляя полученные нами результаты молекулярно-цитогенетического анализа и анамнез пациентов с имеющимися в литературе сведениями, мы выявили общие клинико-фенотипические признаки (такие как ИН в сочетании с другими психическими нарушениями, а также аномалии конечностей) у наблюдаемых нами мальчиков с дупликацией региона Xq28 и ранее описанных пациентов с аналогичной дупликацией, а также пациентов с ИН, ассоциированной с вариантами в генах *CLIC2* (XLID 32) и *RAB39B* (XLID 72). При анализе данных полноэкзомного секвенирования патогенных или вероятно патогенных вариантов, которые могли бы объяснить клиническую картину, не обнаружено. Выявленный вариант дупликации Xq28 размером 439.6 т. п. н. затрагивает восемь генов (*F8*, *MTCP1*, *BRCC3*, *VBPI*, *RAB39B*, *CLIC2*, *FUNDC2*, *CMC4*). Для исследованной CNV сумма баллов по классификатору ACMG, с учетом смещения инактивации X-хромосомы, составляет 1.1. По совокупности полученных результатов этот вариант можно интерпретировать как патогенный, который может быть причиной клинических симптомов у пациентов. Суммируя анализ имеющихся в литературе клинических случаев, мы предполагаем, что когнитивные нарушения обусловлены повышением уровня экспрессии гена *RAB39B* вследствие нарушения копияности данного региона.

Список литературы / References

- Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Колотий А.Д., Давыдова Ю.И., Демидова И.А., Новиков П.В., Юров И.Ю. Клинико-генетические характеристики синдрома микродупликации длинного плеча хромосомы X, включающей ген *MECP2*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(10):10-16. doi 10.17116/jnevro201511510110-16
- [Voinova V.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotiy A.D., Davydova Y.I., Demidova I.A., Novikov P.V., Iourov I.Y. Clinical and genetic characteristics of the X chromosome distal long arm microduplications encompassing the *MECP2* gene. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10):10-16. doi 10.17116/jnevro201511510110-16 (in Russian)]
- Лавров А.В., Банников А.В., Чаушева А.И., Дадали Е.Л. Генетика умственной отсталости. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):13-20. doi 10.21508/1027-4065-2016-61-6-13-20
- [Lavrov A.V., Bannikov A.V., Chausheva A.I., Dadali E.L. Genetics of mental retardation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(6):13-20. doi 10.21508/1027-4065-2016-61-6-13-20 (in Russian)]
- Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю., Малышева О.В., Твеленева А.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47
- [Lebedev I.N., Shilova N.V., Iourov I.Yu., Malysheva O.V., Tveleneva A.A., Minzhenkova M.E., Markova Zh.G., Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A. Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for chromosomal microarray analysis. *Meditinskaya Genetika* = *Medical Genetics*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47 (in Russian)]
- Толмачева Е.Н., Фонова Е.А., Лебедев И.Н. X-сцепленные CNV в патогенетике интеллектуальных расстройств. *Генетика*. 2022;58(10):1138-1154. doi 10.31857/S0016675822100095
- [Tolmacheva E.N., Fonova E.A., Lebedev I.N. X-linked CNV in pathogenesis of intellectual disability. *Russ J Genet*. 2022;58(10):1193-1207. doi 10.1134/S102279542210009X]
- Умственная отсталость у детей [Электронный ресурс]. Рубрикатор клинических рекомендаций. Общественная организация «Российское общество психиатров», 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/676_2. Источник: <https://algom.ru>
- [Mental retardation in children: Rubricator for clinical recommendations. Russian Society of Psychiatrists. 2024. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/676_2]
- Федотов Д.А., Кашеварова А.А., Лебедев И.Н. CNV у пациентов с нарушениями психомоторного развития: метаанализ. *Генетика*. 2024;60(5):26-41. doi 10.31857/S0016675824050026
- [Fedotov D.A., Kashevarova A.A., Lebedev I.N. CNVs in patients with neurodevelopmental disorders: meta-analysis. *Russ J Genet*. 2024;60(5):26-41. doi 10.31857/S0016675824050026]
- Amos-Landgraf J.M., Cottle A., Plenge R.M., Friez M., Schwartz C.E., Longshore J., Willard H.F. X chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):493-499. doi 10.1086/507565
- Andersen E.F., Baldwin E.E., Ellingwood S., Smith R., Lamb A.N. Xq28 duplication overlapping the *int22h-1/int22h-2* region and including *RAB39B* and *CLIC2* in a family with intellectual and developmental disability. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(7):1795-1801. doi 10.1002/AJMG.A.36524
- Andrews S. A quality control tool for high throughput sequence data. 2020. Accessed: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
- Ballout R.A., El-Hattab A.W., Schaaf C.P., Cheung S.W. Xq28 duplication syndrome, *int22h1/int22h2* mediated. *GeneReviews*®. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349624/>

- Bauters M., Weuts A., Vandewalle J., Nevelsteen J., Marynen P., Van Esch H., Froyen G. Detection and validation of copy number variation in X-linked mental retardation. *Cytogenet Genome Res.* 2008; 123(1-4):44-53. doi 10.1159/000184691
- Board P.G., Coggan M., Watson S., Gage P.W., Dulhunty A.F. CLIC-2 modulates cardiac ryanodine receptor Ca²⁺ release channels. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(8):1599-1612. doi 10.1016/j.biocel.2004.01.026
- Brandt T., Sack L.M., Arjona D., Tan D., Mei H., Cui H., Gao H., ... Vincent L.M., Reavey C., Lai A., Richard G., Meck J.M. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genet Med.* 2020;22(2):336-344. doi 10.1038/S41436-019-0655-2
- El-Hattab A.W., Fang P., Jin W., Hughes J.R., Gibson J.B., Patel G.S., Grange D.K., Manwaring L.P., Patel A., Stankiewicz P., Cheung S.W. *Int22h-1/int22h-2*-mediated Xq28 rearrangements: intellectual disability associated with duplications and in utero male lethality with deletions. *J Med Genet.* 2011;48(12):840-850. doi 10.1136/jmedgenet-2011-100125
- El-Hattab A.W., Schaaf C.P., Fang P., Roeder E., Kimonis V.E., Church J.A., Patel A., Cheung S.W. Clinical characterization of *int22h1/int22h2*-mediated Xq28 duplication/deletion: new cases and literature review. *BMC Med Genet.* 2015;16:12. doi 10.1186/S12881-015-0157-2
- Giannandrea M., Bianchi V., Mignogna M.L., Sirri A., Carrabino S., D'Elia E., Vecellio M., ... Geetz J., Van Esch H., Raynaud M., Chelly J., D'Adamo P. Mutations in the small GTPase gene RAB39B are responsible for X-linked mental retardation associated with autism, epilepsy, and macrocephaly. *Am J Hum Genet.* 2010; 86(2):185-195. doi 10.1016/j.ajhg.2010.01.011
- Iyer J., Girirajan S. Gene discovery and functional assessment of rare copy-number variants in neurodevelopmental disorders. *Brief Funct Genomics.* 2015;14(5):315-328. doi 10.1093/bfpg/eltv018
- Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K., Quintero-Rivera F., South S.T. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011;13(7):680-685. doi 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a
- Lannoy N., Grisart B., Eeckhoudt S., Verellen-Dumoulin C., Lambert C., Vikkula M., Hermans C. Intron 22 homologous regions are implicated in exons 1–22 duplications of the *F8* gene. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):970-976. doi 10.1038/ejhg.2012.275
- Lesage S., Bras J., Cormier-Dequaire F., Condroyer C., Nicolas A., Darwent L., Guerreiro R., ... Hardy J., Tison F., Singleton A., Brice A.; French Parkinson's Disease Genetics Study Group (PDG) and the International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC). Loss-of-function mutations in *RAB39B* are associated with typical early-onset Parkinson disease. *Neurol Genet.* 2015;1(1):e9. doi 10.1212/NXG.0000000000000009
- McKenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernytsky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M.A. The genome analysis toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010;20(9):1297-1303. doi 10.1101/GR.107524.110
- Meng X., Wang G., Viero C., Wang Q., Mi W., Su X.D., Wagenknecht T., Williams A.J., Liu Z., Yin C.C. CLIC2-RyR1 interaction and structural characterization by cryo-electron microscopy. *J Mol Biol.* 2009;387(2):320-334. doi 10.1016/J.JMB.2009.01.059
- Mignogna M.L., Giannandrea M., Gurgone A., Fanelli F., Raimondi F., Mapelli L., Bassani S., ... Passafaro M., Gatti S., Esteban J.A., Hugarin R., D'Adamo P. The intellectual disability protein RAB39B selectively regulates GluA2 trafficking to determine synaptic AMPAR composition. *Nat Commun.* 2015;6:6504. doi 10.1038/ncomms7504
- OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <http://www.omim.org/>
- Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi 10.1038/GIM.2015.30
- Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., Kantarci S., Kearney H., Patel A., Raca G., Ritter D.I., South S.T., Thorland E.C., Pineda-Alvarez D., Aradhya S., Martin C.L. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020;22(2):245-257. doi 10.1038/S41436-019-0686-8
- Russo S., Cogliati F., Cavalleri F., Cassitto M.G., Giglioli R., Toniolo D., Casari G., Larizza L. Mapping to distal Xq28 of nonspecific X-linked mental retardation MRX72: linkage analysis and clinical findings in a three-generation Sardinian family. *Am J Med Genet.* 2000;94(5): 376-382. doi 10.1002/1096-8628(20001023)94:5<376::aid-ajmg6>3.0.co;2-a
- Schalock R.L., Luckasson R., Tassé M.J. An overview of intellectual disability: definition, diagnosis, classification, and systems of supports (12th ed.). *Am J Intellect Dev Disabil.* 2021;126(6):439-442. doi 10.1135/1944-7558-126.6.439
- Takano K., Liu D., Tarpey P., Gallant E., Lam A., Witham S., Alexov E., Chaubey A., Stevenson R.E., Schwartz C.E., Board P.G., Dulhunty A.F. An X-linked channelopathy with cardiomegaly due to a *CLIC2* mutation enhancing ryanodine receptor channel activity. *Hum Mol Genet.* 2012;21(20):4497-4507. doi 10.1093/hmg/ddS292
- Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Fonova E.A., Salyukova O.A., Seitova G.N., Nazarenko L.P., Agafonova A.A., ... Vovk S.L., Fedotov D.A., Vasilyeva O.Y., Skryabin N.A., Lebedev I.N. Prevalence of CNVs on the X chromosome in patients with neurodevelopmental disorders. *Mol Cytogenet.* 2025;18(1):3. doi 10.1186/s13039-025-00703-w
- Vandewalle J., Van Esch H., Govaerts K., Verbeeck J., Zweier C., Madrigal I., Mila M., ... Spaich C., Rauch A., Fryns J.P., Marynen P., Froyen G. Dosage-dependent severity of the phenotype in patients with mental retardation due to a recurrent copy-number gain at Xq28 mediated by an unusual recombination. *Am J Hum Genet.* 2009;85(6):809-822. doi 10.1016/j.ajhg.2009.10.019
- Vanmarsenille L., Giannandrea M., Fieremans N., Verbeeck J., Belet S., Raynaud M., Vogels A., Männik K., Öunap K., Jacqueline V., Briault S., Van Esch H., D'Adamo P., Froyen G. Increased dosage of RAB39B affects neuronal development and could explain the cognitive impairment in male patients with distal Xq28 copy number gains. *Hum Mutat.* 2014;35(3):377-383. doi 10.1002/humu.22497
- Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164. doi 10.1093/nar/gkq603
- Wang Z., Niu M., Zheng N., Meng J., Jiang Y., Yang D., Yao P., Yao T., Luo H., Xu H., Ge Y., Zhang Y.W., Zhang X. Increased level of RAB39B leads to neuronal dysfunction and behavioural changes in mice. *J Cell Mol Med.* 2023;27(9):1214-1226. doi 10.1111/jcmm.17704
- Wilson G.R., Sim J.C.H., McLean C., Giannandrea M., Galea C.A., Riseley J.R., Stephenson S.E.M., ... Kalscheuer V.M., D'Adamo P., Bahlo M., Amor D.J., Lockhart P.J. Mutations in *RAB39B* cause X-linked intellectual disability and early-onset Parkinson disease with α -synuclein pathology. *Am J Hum Genet.* 2014;95(6):729-735. doi 10.1016/j.ajhg.2014.10.015
- Witham S., Takano K., Schwartz C., Alexov E. A missense mutation in *CLIC2* associated with intellectual disability is predicted by *in silico* modeling to affect protein stability and dynamics. *Proteins.* 2011;79(8):2444-2454. doi 10.1002/prot.23065