

doi 10.18699/vjgb-25-70

Семейный случай интерстициальной делеции короткого плеча хромосомы 6p22.3-p24.3 у близнецов с грубой задержкой психо-речевого развития

Г.Д. Москвитин ^{1,2} , Д.Б. Кочкина ^{1,2}, Е.Е. Гуринова¹, Д.А. Федотов ³, Л.В. Бекенева ^{1,2}, А.А. Кашеварова ³, А.Л. Сухомясова ¹, И.Н. Лебедев ³, Н.Р. Максимова ¹

¹ Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

² Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск, Россия

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

 Moskvitin.gavriil@mail.ru

Аннотация. Интерстициальные делеции короткого плеча хромосомы 6 встречаются еще реже, чем дистальные делеции 6p24-pter с частотой 1:1 000 000 (по данным MalaCards, <https://www.malacards.org/>), и ассоциируются с задержками развития, расстройствами аутистического спектра, врожденными аномалиями, а также дисморфическими особенностями. Цель нашего исследования заключалась в поиске хромосомной патологии у близнецов из якутской семьи с грубой задержкой психо-речевого развития, умственной отсталостью в сочетании с дисморфиями и врожденными аномалиями. В этой работе мы сообщаем о двух новых пациентах – монозиготных близнецах из одной якутской семьи, которым была проведена микроматричная сравнительная геномная гибридизация (aCGH). В результате диагностики обнаружена редкая интерстициальная делеция в регионе 6p22.3-p24.3 размером 7.5 Мб, которая ретроспективно была подтверждена анализом GTG – дифференциального окрашивания хромосом. По данным цитогенетического исследования, кариотипы родителей были нормальными, что говорит о *de novo* структурной хромосомной перестройке у пациентов. Также мы выполнили сравнительный фенотипический анализ этих близнецов между собой и с другими ранее описанными в литературе пациентами, у которых были найдены перекрывающиеся делеции в регионе 6p22-p24. Кроме того, проведены обзор литературы и анализ геномного состава делетированного региона 6p22.3-p24.3 с обсуждением корреляции генотип-фенотип. По результатам фенотипического анализа выявлены как общие, так и различные стигмы дизморфогенеза, такие как краниофациальные дисморфии, деформации ушных раковин и отклонения в развитии верхних и нижних конечностей, часто упоминаемые в литературе. Однако в проанализированных данных как в литературе, так и в наших наблюдениях у всех пациентов отсутствовал общий делетированный регион в области 6p22-p24, что создает трудности в установлении точного диагноза. Полученные результаты указывают на сложность однозначного определения минимально перекрывающегося региона, ответственного за наблюдаемые фенотипические и поведенческие особенности, и на важность последовательного и многоуровневого подхода к диагностике грубой задержки психо-речевого развития.

Ключевые слова: интерстициальная делеция 6p22.3-p24.3; интеллектуальные расстройства; задержка психо-речевого развития; расстройство аутистического спектра; микроматричная сравнительная геномная гибридизация

Для цитирования: Москвитин Г.Д., Кочкина Д.Б., Гуринова Е.Е., Федотов Д.А., Бекенева Л.В., Кашеварова А.А., Сухомясова А.Л., Лебедев И.Н., Максимова Н.Р. Семейный случай интерстициальной делеции короткого плеча хромосомы 6p22.3-p24.3 у близнецов с грубой задержкой психо-речевого развития. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):644-651. doi 10.18699/vjgb-25-70

Финансирование. Хромосомный микроматричный анализ выполнен при поддержке гранта РФ № 21-65-00017, <https://rscf.ru/en/project/21-65-00017/>

Клинико-генеалогические и цитогенетические исследования пациентов проведены за счет ГЗ МО и науки РФ № FSRG-2024-0001 «Геномика Арктики: диагностика, профилактика и лечение».

Благодарности. В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» (Томский НИМЦ). Благодарим коллег из ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева» и семью за помощь в сборе клинических и инструментальных данных.

A familial case of interstitial deletion of the short arm of chromosome 6p22.3-p24.3 in twins with severe delay in psychomotor and speech development

G.D. Moskvitin ^{1,2} , D.B. Kochkina ^{1,2}, E.E. Gurinova¹, D.A. Fedotov ³, L.V. Bekenieva ^{1,2}, A.A. Kashevarova ³, A.L. Sukhomyasova ¹, I.N. Lebedev ³, N.R. Maximova ¹

¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

² M.E. Nikolaev Republic Hospital No. 1 – National Center of Medicine, Yakutsk, Russia

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

✉ Moskvitin.gavrill@mail.ru

Abstract. Interstitial deletions of the short arm of chromosome 6 are even rarer than distal deletions of 6p24-pter, with an incidence rate of 1:1,000,000 (according to MalaCards, <https://www.malacards.org/>). These deletions are associated with developmental delays, autism spectrum disorders, congenital anomalies, and dysmorphic features. The objective of our study was to identify chromosomal abnormalities in twins from a Yakut family exhibiting severe psycho-speech developmental delays, intellectual disability combined with dysmorphisms, and congenital anomalies. In this paper, two new cases involving monozygotic twins from a Yakut family, who underwent array comparative genomic hybridization (aCGH), were reported. The diagnostic results revealed a rare interstitial deletion in the region 6p22.3-p24.3, measuring 7.5 Mb, which was subsequently confirmed using a conventional cytogenetics (GTG-banding) method. According to the cytogenetic analysis, the karyotypes of the parents were normal, indicating a *de novo* structural chromosomal rearrangement in the patients. Additionally, a comparative phenotypic analysis of these twins with each other and with other previously reported patients was performed; they were found to have overlapping deletions in the 6p22-p24 region. Furthermore, a literature review and an analysis of the gene content of the deleted region 6p22.3-p24.3 were conducted, and so was a discussion of the genotype-phenotype correlation. The results of the phenotypic analysis revealed both common and distinct dysmorphogenic features, including craniofacial dysmorphisms, deformities of the auricles, and abnormalities in the development of the upper and lower limbs, which are often mentioned in the literature. However, the analyzed data, both from the literature and our observations, showed that all patients lacked a common deleted region in the 6p22-p24 area, creating challenges in establishing an accurate diagnosis. The findings indicate the complexity of defining the minimally overlapping region responsible for the observed phenotypic and behavioral traits and highlight the importance of a systematic and multi-level approach to diagnosing severe psycho-speech developmental delays.

Key words: interstitial deletion 6p22.3-p24.3; intellectual disorders; psychomotor and speech delay; autism spectrum disorder; microarray comparative genomic hybridization

For citation: Moskvitin G.D., Kochkina D.B., Gurinova E.E., Fedotov D.A., Bekenieva L.V., Kashevarova A.A., Sukhomyasova A.L., Lebedev I.N., Maximova N.R. A familial case of interstitial deletion of the short arm of chromosome 6p22.3-p24.3 in twins with severe delay in psychomotor and speech development. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):644-651. doi 10.18699/vjgb-25-70

Введение

Частота интеллектуальных расстройств (ИР) в мире составляет 2–3 % (McKenzie et al., 2016); 1–3 % детей имеют задержку психомоторного развития в сочетании с дисморфиями и врожденными аномалиями (Shaffer, 2005). Известно, что доля детей-инвалидов вследствие психических расстройств и расстройств поведения в России достигает 31 % (Фрейзе и др., 2025). На долю генетических факторов причин интеллектуальных нарушений приходится 17–47 % (Moeschler, Shevell, 2006). Анеуплоидии, крупные делеции и дупликации, несбалансированные хромосомные транслокации встречаются у 30–35 % пациентов с интеллектуальными нарушениями и, как правило, лежат в основе синдромальных форм нарушения интеллекта (Willemsen, Kleefstra, 2014).

Делеции, затрагивающие дистальную часть короткого плеча хромосомы 6, встречаются относительно редко. По данным сайта MalaCards (<https://www.malacards.org/>), частота синдрома делеции хромосомы 6p24-pter в популяции составляет менее 1 на 1 000 000 человек. Дистальные делеции 6p24-pter связаны с задержкой развития, пороками развития головного мозга (включая порок Денди-Уокера, MIM 220200), аномалиями передней камеры глаза, потерей слуха, аномалиями уха, микрогнатией и пороками сердца (Mirza et al., 2004). Пациенты с более крупными делециями 6p23-pter также имеют микроцефалию, аномалии половых органов, нарушения речи и задержку моторного развития (Plaja et al., 1994; Celestino-Soper et al., 2012). Интерстициальные делеции 6p22-p24 регистрируются еще реже и обычно связаны с задержкой психомоторного

развития и роста, гипотонией, а также с рядом врожденных аномалий, включая гидроцефалию, микроцефалию, структурные аномалии глаз, гипертелоризм, низко посаженные и деформированные уши, аномалии носа, микрогнатию, аномалии неба, короткую шею со складками на коже, пороки сердца, почек и стоп, аномальные гениталии и аномальные пальцы с гипоплазией ногтей (Plaja et al., 1994; Mirza et al., 2004; Celestino-Soper et al., 2012).

В литературе имеются два сообщения об интерстициальной делеции на хромосоме 6p22.3-p.24.3. В одном из них показано, как с помощью микроматричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH) выявлена делеция размером ~5.4 Мб на хромосоме 6p22.3-p23 у 15-летнего пациента с интеллектуальным нарушением и расстройством аутистического спектра (РАС) (Celestino-Soper et al., 2012). Авторы предполагают, что причина задержки развития и РАС связана с делецией генов *ATXN1*, *DTNBPI*, *JARID2* и *NHLRC1*. В этой же статье описано еще 17 пациентов, имеющих перекрывающиеся интерстициальные делеции в хромосоме 6p22-p24. У большинства пациентов наблюдались неврологические или поведенческие отклонения, включая задержку развития и речи, РАС, синдром дефицита внимания и гиперреактивности (СДВГ), повторяющиеся движения и различные дисморфические черты лица.

Описан также редкий случай интерстициальной делеции на коротком плече 6-й хромосомы у плода со множественными пороками развития, выявленный пренатально стандартным цитогенетическим методом амниотической жидкости на 26-й неделе беременности. После прерыва-

ния беременности исследователи с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с использованием полнохромосомного зонда для хромосомы 6 и субтеломерных зондов бр и бq исключили возможность инсерции материала хромосомы 6 в какую-либо другую хромосому. Далее было проведено молекулярное кариотипирование методом aCGH, в результате которого обнаружена редкая *de novo* интерстициальная делеция бр22.3-p24.3 (Colmant et al., 2009).

В настоящей работе описаны два новых пациента – близнецы из одной якутской семьи, у которых выявлена редкая *de novo* интерстициальная делеция в регионе бр22.3-p24.3 размером 7.5 Мб. На основании анализа наших собственных данных, а также опубликованных данных мы выполнили сравнительный фенотипический анализ этих близнецов между собой и с другими пациентами, имеющими перекрывающиеся делеции в регионе бр22-p24. Проведены обзор литературы и анализ геномного состава с обсуждением корреляций генотип-фенотип.

Цель нашего исследования заключалась в поиске хромосомной патологии у близнецов из якутской семьи, у которых имеются грубая задержка психо-речевого развития и умственная отсталость.

Материалы и методы

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 15 от 28.02.2023). Получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании, подписанное родителями участников исследования.

Клинико-генеалогические и цитогенетические исследования данной семьи проводили на базе Медико-генетического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева» с использованием ресурсов биобанка «Банк ДНК врожденной и наследственной патологии и популяций Республики Саха (Якутия)».

Цитогенетическое исследование (кариотипирование) выполнено на лимфоцитах периферической крови пациентов с использованием GTG-дифференциального окрашивания хромосом на уровне 550 бэндов по общепринятым протоколам под световым микроскопом.

Микроматричная сравнительная геномная гибридизация (aCGH) осуществлена с применением микроматрицы SurePrint G3 Human CGH 8 × 60K (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) в соответствии с рекомендациями производителя на базе НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Мечение и гибридизация ДНК пациента и референтной ДНК (Human Reference DNA, Agilent Technologies) выполнены с использованием протоколов ферментативной метки и гибридизации (v. 7.5, Agilent Technologies). Изображения матрицы получены с помощью сканера микроматриц Agilent SureScan (Agilent Technologies). Данные проанализированы с применением программного обеспечения CytoGenomics (v. 5.3.0.14) (Agilent Technologies) и общедоступных баз данных геномных вариантов: (DGV) (<http://projects.tcag.ca/variation>), MIM (<https://omim.org/>), DECIPHER (<https://www.deciphergenomics.org/>) ClinView Analytics (<https://clinical-intelligence.org/services/clinview-analytics/>). Анализ результатов aCGH проводился в соответствии с рекомендациями

Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) (Riggs et al., 2020) и Российского общества медицинских генетиков (Лебедев и др., 2023).

Результаты

Пациенты – мальчики семи лет из якутской семьи – состоят на диспансерном учете в Медико-генетическом центре ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева» с 2021 г. с 4-летнего возраста с диагнозом «резидуально-органическое поражение ЦНС с грубой задержкой психического развития. Общее недоразвитие речи 1-го уровня. Детский церебральный паралич, смешанный тетрапарез».

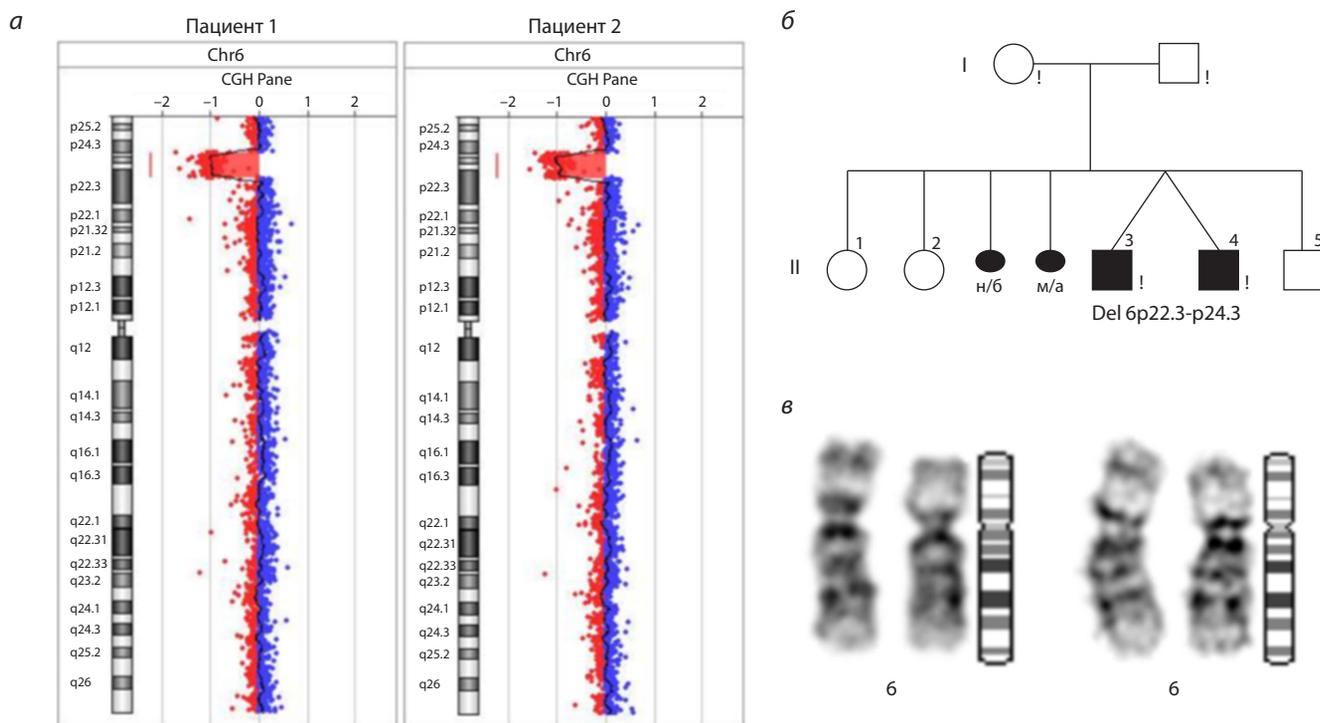
Из анамнеза известно, что ранее семья обратилась в Медико-генетический центр на 30-й неделе беременности в связи с вынашиванием монохориальной диамниотической двойни. На ультразвуковом исследовании плодов выявили ряд изменений: у плода № 1 наблюдался отек вартонова студня, а также имелось гидроцеле; у плода № 2 зафиксировали многоводие и врожденный порок сердца, включающий дефект межжелудочковой перегородки и, возможно, аортальный дефект, расширение легочной артерии на всем протяжении, узкий перешеек аорты с подозрением на коарктацию аорты. У обоих плодов отмечалась брадикардия.

Акушерско-гинекологический анамнез матери отягощен: первые две беременности завершились родами в срок, третья беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на ранних сроках, четвертая была прервана по желанию матери, шестая завершилась родами в срок. Пациенты родились от пятой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на ранних сроках (см. рисунков, б). Родоразрешение было проведено посредством кесарева сечения на 36-й неделе гестации. Оценка по шкале Апгар составила 5/7 для обоих детей. Масса тела при рождении у пациентов 1 и 2 была равна 3030 г (перцентиль 25.1; SDS 0.67) и 2845 г (перцентиль 14.0; SDS 1.08) соответственно, рост у обоих пациентов – 50 см (перцентиль 52.4; SDS 0.06).

В аспекте психомоторного развития оба ребенка начали держать голову в 2 месяца, переворачиваться – в 4 и 5 месяцев, первый ребенок начал сидеть в 7–8 месяцев, другой – в 9 месяцев. Дети начали ходить с поддержкой с 1 года, однако в какой-то момент оба начали утрачивать набранные навыки. Самостоятельная ходьба у братьев возобновилась к 2 годам. Помимо прочего, у обоих мальчиков наблюдалась задержка речевого развития, первые слова появились ближе к возрасту 2 лет. Однако после 3-летнего возраста был отмечен регресс в психо-речевом развитии. В настоящее время речь отсутствует. Общаются указательными жестами, мимикой и издают нечленораздельные звуки, при необходимости приводят родных за руку к интересующему предмету.

На основе результатов осмотра и анализа фенотипических данных обоих мальчиков можно выделить как общие характеристики, так и различия в их фенотипических признаках (табл. 1).

У обоих пациентов МРТ головного мозга с ангиографией выявила признаки резидуальной энцефалопатии. Врачом-психиатром на основании осмотра и оценки психического статуса пациентам установлен диагноз «другие



Стандартное и молекулярно-цитогенетическое исследование, родословная исследуемой семьи.

а – профиль aCGH хромосомы 6 у пациентов 1 и 2; б – родословная семьи; н/б – неразвивающаяся беременность; м/а – медицинский аборт; в – G-окрашенные хромосомы 6 у пациентов 1 (слева) и 2 (справа).

органические расстройства поведения и эмоций с интеллектуально-мнестическим снижением и аутистикоподобным поведением».

В результате проведенного анализа методом aCGH обнаружена патогенная делеция в области p24.3-p22.3 хромосомы 6 (arr[GRCh37] 6p24.3p22.3(10514204_17972394) x1; ISCN, 2020) (см. рисунок, а). Данная хромосомная перестройка имеет протяженность 7.5 Мб (м. п. о.) и обнаружена у обоих пациентов (см. рисунок, а). В регионе делеции 6p22.3-p24.3 локализовано 55 генов, среди которых 11 – патогенетически значимы по данным базы MIM (табл. 2).

Стандартное цитогенетическое исследование хромосом осуществлено ретроспективно в Медико-генетическом центре ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева». В результате подтверждена интерстициальная делеция 6p22-p24 у обоих пациентов (см. рисунок, в). По данным цитогенетического исследования кариотипы родителей были нормальными, что свидетельствует о *de novo* структурной хромосомной перестройке у пациентов.

Обсуждение

Интерстициальная делеция 6p22.3-p24.3, обнаруженная у якутских пациентов, в определенных регионах перекрывается с ранее описанными интерстициальными делециями в регионе 6p22-p24, представленными в научной литературе, однако имеет различные фенотипические и поведенческие особенности. Поиск в базах данных диагностических лабораторий Medical Genetics Laboratories (MGL, <https://med-gen.ru/en/>) и Signature Genomic Laboratories (SGL, [\[genomic-laboratories-llc.html\]\(https://www.bionity.com/en/companies/18667/signature-genomic-laboratories-llc.html\)\) и литературных источниках выявил еще 19 перекрывающихся интерстициальных делеций, совпадающих с делецией, обнаруженной у наших пациентов с диагнозом «задержка психо-речевого развития, умственная отсталость и аутоподобное поведение» \(табл. 3\).](https://www.bionity.com/en/companies/18667/signature-</p>
</div>
<div data-bbox=)

Из 19 пациентов (пациенты 1, 2, 4–7, 9, 11–14, 16, 17) 13 также имели диагноз «РАС» и/или проявления, связанные с РАС, включая задержку развития речи, СДВГ, а также поведенческие отклонения (см. табл. 3) (Tuchman, Rapin, 2002; Goldstein, Schwebach, 2004). Некоторые исследователи предполагают (Celestino-Soper et al., 2012), что часть из следующих генов: *ATXN1*, *JARID2*, *DTNBP1* и *NHLRC1*, может быть ответственна за признаки РАС. В ряде исследований показано, что гомозиготные мыши с нокаутом гена *ATXN1* демонстрируют сходные aberrации с трансгенными мышами модели спиноцеребеллярной атаксии типа 1 (СЦА1), имеющими полиглутаминовые экспансии (Matilla et al., 1998; Crespo-Barreto et al., 2010). Несмотря на отсутствие атаксических симптомов, характерных для СЦА1, а также прогрессирующей мозжечковой дегенерации у нокаутных мышей, обе модели проявили аномалии в пространственном обучении и памяти, моторном обучении и координации.

Кроме того, были зарегистрированы изменения в экспрессии генов, ассоциированных с функциональной активностью мозжечка (Matilla et al., 1998; Crespo-Barreto et al., 2010). В статье (Colmant et al., 2009), показано, что у плода с делецией 6p22.3-p24.3 зафиксирована гипоплазия мозжечка. Метаанализ выявил, что однонуклеотидные полиморфные варианты в гене *ATXN1* ассоциированы с

Таблица 1. Фенотипические особенности у близнецов с делецией 6p22.3-p24.3

| Фенотипические особенности | Пациент 1 | Пациент 2 |
|---|--|--|
| Выступающий затылок | + | + |
| Узкое лицо | + | + |
| Широкие брови | + | + |
| Густые ресницы | + | + |
| Расходящийся страбизм | + | + |
| Широкая уплощенная переносица | + | + |
| Широкий кончик носа | + | + |
| Глубокий фильтр | + | + |
| Вытянутые губы с широкой купидоновой дугой | + | + |
| Опущенные углы рта | + | + |
| Макротия | + | + |
| Бугорок Дарвина | Слева | - |
| Противозавиток | Выступающий с двух сторон | Выступающий справа, сглаженный слева |
| Деформация завитка, напоминающая по форме вопросительный знак | Левая ушная раковина | Правая ушная раковина |
| «Мясистые» мочки ушей | + | + |
| Слаборазвитая подкожно-жировая клетчатка | + | + |
| Широкое пупочное кольцо | + | + |
| Клинодактилия пяти пальцев кистей | + | + |
| Область коленных суставов | Подколенный тяз справа, неполное разгибание коленных суставов | Участок гиперкератоза грязно-серого цвета |
| Стопы | Отечные стопы, сандалевидная щель, плоско-вальгусная установка стоп | Сандалевидная щель, плоско-вальгусная установка стоп, выступающий плюснефаланговый сустав 5-го пальца правой стопы |
| Походка | Шаткая, с широкой базой, периодически ходит на носочках | Шаткая, с широкой базой, периодически ходит по наружной поверхности стоп |
| Туловищная атаксия | + | - |
| Особенности поведения во время осмотра | Гиперактивный, подвижный, инструкции не выполняет, за предметами не следит, на имя не отзывается | Сонливый, вялый, отворачивается во время осмотра, инструкции не выполняет, за предметами не следит |

коэффициентом интеллекта у пациентов со СДВГ (Rizzi et al., 2011). А. Vremer с коллегами (2009) выдвинули гипотезу о том, что гаплонедостаточность *ATXN1* может способствовать трудностям в обучении, наблюдаемым у пациентов с делецией 6p22, что можно отметить у наших пациентов, у которых совпадает делетированный регион 6p22 (см. табл. 1).

Учитывая важность гаплонедостаточности для когнитивных функций и ассоциаций с аномалиями поведения в мышиных моделях, Р.В. Celestino-Soper с коллегами (2012) предположили, что гетерозиготные делеции, оказывающие влияние на функциональность *ATXN1*, могут быть связаны с негативными последствиями задержки развития и РАС как в изоляции, так и в сочетании с другими генными делециями.

Делеции в области 6p24 также связаны с пороками сердца. Ген *EDN1*, расположенный на 6p24.1, кодирует белок, называемый эндотелином-1. Исследование распределения матричной РНК в различных тканях выявило, что в тканях мозга и сердца она распределяется по-разному.

Эндотелин оказывает влияние на центральную нервную систему и возбудимость нейронов. Более того, ген *EDN1* участвует как в краниофациальном развитии, так и в развитии сердца (Bogani et al., 2005). У наших пациентов совпадает регион делеции 6p24.1 с другими 10 пациентами (2, 6–8, 10, 11, 14, 16, 17, 19), которые тоже имели врожденные пороки сердца (см. табл. 3), а также делетированный ген *EDN1*. В научной литературе описана мутация в гене эндотелина-1, вызывающая урикулокондиллярный синдром (MIM 615706), а также изолированный синдром «уши-вопросительный знак» (MIM 612798) (см. табл. 2). По проведенному фенотипическому сравнению у описанных нами пациентов имелись аналогичные деформации ушных раковин: макротия, деформированная выемка наружного завитка, напоминающая по форме вопросительный знак (см. табл. 1).

Ген *JARID2* экспрессируется как в эмбриональных, так и во взрослых нейронах человека (Berge-Lefranc et al., 1996) и может функционировать как транскрипционный репрессор (Toyoda et al., 2003); его мышечный гомолог, *Jmj*, не-

Таблица 2. Характеристика генов, расположенных в регионе 6p22.3-p24.3
(координаты: 6:10514204-17972394 на сборке GRCh37)

| Ген | Координаты | Функция генов | Ассоциированные заболевания | MIM |
|----------------|---------------------|--|--|--------|
| <i>ATXN1</i> | 6:16299112-16761491 | Связывание с РНК и белками; участвует в транскрипции и процессах развития | Спиноцереbellарная атаксия 1-го типа, АД (MIM 164400) | 601556 |
| <i>DTNBP1</i> | 6:15522807-15663058 | Биогенез органелл; играет роль в функции нейронов | Синдром Германски-Пудлака (MIM 203300); шизофрения, АР (MIM 181500) | 607145 |
| <i>JARID2</i> | 6:15246069-15522042 | Связывание с ДНК, хроматином и белками; транскрипционный репрессор; роль в развитии ЦНС | Задержка развития с различной степенью умственной отсталости и дисморфическими чертами лица, АД (MIM 620098) | 601594 |
| <i>CAP2</i> | 6:17393595-17557780 | Связывание с актином | Кардиомиопатия дилатационная, 2I, АР (MIM 620462) | 618385 |
| <i>EDN1</i> | 6:12290361-12297194 | Связывание с сигнальными рецепторами; участие в гормональной активности | Аурикулокондиллярный синдром 3, АР (MIM 615706); уши в виде вопросительного знака, изолированные, АД (MIM 612798) | 131240 |
| <i>GCM2</i> | 6:10873223-10882041 | ДНК-связывающая активность | Гиперпаратиреоз 4, АД (MIM 617343); изолированный семейный гипопаратиреоз 2, АД и АР (MIM 618883) | 603716 |
| <i>MAK</i> | 6:10762723-10838553 | Активность трансферазы, переносящей фосфорсодержащие группы, и активность протеинтирозинкиназы | Пигментный ретинит 62, АР (MIM 614181) | 154235 |
| <i>PHACTR1</i> | 6:12716312-13290446 | Связывание с актином и протеинфосфатазой 1 | Развивающаяся и эпилептическая энцефалопатия тип 70, АД (MIM 618298) | 608723 |
| <i>SYCP2L</i> | 6:10886831-10979320 | Продукт генов, специфичный для ооцитов, локализуется в центромерах на стадии диктеотены и регулирует выживание первичных ооцитов | Преждевременная недостаточность яичников 24, АР (MIM 620840) | 616799 |
| <i>GCNT2</i> | 6:10492223-10629368 | Активатор ацетилглюкозаминилтрансферазы и активатор бета-1,6-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы N-ацетиллактозаминида | [Группа крови I], АД (MIM 110800); взрослый фенотип i без катаракты, АД (MIM 110800); катаракта 13 с фенотипом i у взрослых, АР (MIM 116700) | 600429 |
| <i>TBC1D7</i> | 6:13266542-13328583 | Активатор ГТФазы и связывание с малой ГТФазой; роль в регуляции клеточного роста и дифференциации | Синдром макроцефалии/мегалэнцефалии, АР (MIM 612655) | 612655 |

Примечание. АД – аутосомно-доминантный тип наследования; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования.

* Функции генов приведены на основании Gene Ontology Annotation (<http://www.ebi.ac.uk/GOA/>).

обходим для нормального формирования нервной трубки и развития сердца (Takahashi et al., 2004). У пациентов с гетерозиготной делецией в гене *JARID2*, как предполагается, приводящей к гаплонедостаточности гена *JARID2*, были клинические проявления нарушения развития нервной системы (Varøy et al., 2013; Verberne et al., 2021) (см. табл. 2). Описываемые особенности у этих пациентов, как и у наших близнецов, имели характерные черты: задержка развития, РАС, поведенческие расстройства и незначительные особенности фенотипа лица (см. табл. 1).

В данном исследовании у 11 из 21 пациентов, включая наших, были выявлены различные стигмы дизморфогенеза, в том числе краниофациальные дисморфии, деформации ушных раковин и отклонения в развитии верхних и нижних конечностей, часто упоминаемые в литературе. Кроме того, большинство пациентов имели психо-речевые нарушения и поведенческие расстройства. Однако в проанализированных данных как в литературе, так и в наших наблюдениях у всех пациентов отсутствовал общий делетированный регион в области 6p22-p24, что создает трудности в установлении точного диагноза.

Заключение

В настоящем исследовании представлено два новых случая из *de novo* интерстициальной делеции 6p22.3-p24.3 у монозиготных близнецов из одной якутской семьи. Изучив литературу, мы убедились в редкой встречаемости такой делеции в мире. Проведено сравнение фенотипических и поведенческих особенностей между нашими пациентами и ранее описанными в литературе пациентами, у которых обнаружены перекрывающиеся делеции в регионе 6p22-p24. Помимо ряда общих фенотипических признаков, найдены различия между всеми пациентами с делецией в регионе 6p22-p24, включая наших близнецов. Фенотипические проявления, обусловленные вариантами в определенных участках этого региона, вероятно, происходят с неполной пенетрантностью. Этот факт может свидетельствовать в пользу вариации выраженности признаков в зависимости от наличия модифицирующих факторов, которые могут находиться в других аллелях, регуляторных элементах или генах, расположенных в различных частях генома. Это затрудняет возможность однозначного определения минимально перекрывающегося региона, от-

Таблица 3. Клинические особенности пациентов с интерстициальными делециями в регионе бр22-р24

| Пациент | Пол | Сгб6 регион | Координаты (hg19) | Размер (Мб) | Наследование | Возраст (лет/мес.) | ЗР/УО | ЗРР | РАС | СДВГ | СП | СУ | ГТ | ВПС | ВПГМ | ДП |
|--|-----|-------------------------------|--|-------------|--------------|--------------------|-------|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|
| 1 | м | p22.3-p23 | 13662096-19042218 | 5.4 | not mat | 15 лет | + | + | + | + | н/д | - | + | - | н/д | + |
| 2 | м | p22.3 | 16572367-17543199 | 1.0 | mat | 4 года | + | + | + | + | + | - | - | + | н/д | - |
| 3 | ж | p22.3-p24.3 | 9621501-24218259 | 14.6 | нз | 1 мес. | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | + | - | + |
| 4 | м | p23-p24.3 | 10269968-13915223 | 3.6 | нз | 17 лет | + | + | - | + | + | + | - | - | - | + |
| 5 | ж | p22.3 | 16186391-21421705 | 5.2 | dn | 7 лет | + | + | - | н/д | н/д | + | - | н/д | н/д | - |
| 6 | м | p22.3-p24.1 | 12058814-20896726 | 8.8 | нз | 3 года | + | + | н/д | + | н/д | + | + | + | + | + |
| 7 | м | p22.2-p25.2 или p21.33-p23 | (2.3-4.2)-(25.2-27.0) или (13.4-15.2)-(30.4-32.1) | н/д | dn | 3 года | + | + | н/д | н/д | н/д | н/д | + | + | н/д | + |
| 8 | м | p22.3-p24 | (7.1-13.4)-(15.2-25.2) | н/д | dn | 9 мес. | + | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | + | + | + |
| 9 | м | p22.1/p22.2-p23 | 14.4-21.6 | н/д | нз | 15 лет | + | + | н/д | + | н/д | н/д | + | н/д | н/д | + |
| 10 | ж | p22.3-p23/p24.1 | 11.9-18.7 | н/д | нз | 13 мес. | + | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | + | + | + | + |
| 11 | ж | p22.3-p24.1 | (13.0-14.0)-21.7 | н/д | нз | 34 мес. | + | + | н/д | н/д | + | н/д | + | + | + | + |
| 12 | м | p22.3-p24.1 | 10.0-15.8 | н/д | not mat | 20 лет | + | н/д | н/д | н/д | + | н/д | + | - | - | + |
| 13 | м | p22.3-p24.2 | 10.0-18.7 | н/д | dn | 4 года | + | + | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | - | + | + |
| 14 | м | p24.2-p25.1 | (4.2-6.1)-10.4-11.9) | н/д | dn | 23 мес. | н/д | + | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | + | - | + |
| 15 | м | p23 | 13889301-15153952 | 1.3 | dn | н/д | н/д | н/д | + | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д |
| 16 | ж | p22.1-p23 | 14446670-27741682 | 13.3 | dn | 16 лет | + | + | нз | + | н/д | н/д | н/д | + | - | + |
| 17 | ж | p22.3 | 16132021-23152021 | 7.0 | dn | 4 года | + | + | - | - | н/д | н/д | - | + | - | + |
| 18 | н/д | p22.3 | 18829825-23576125 | 4.7 | нз | н/д | + | н/д | + | н/д | н/д | н/д | + | н/д | н/д | + |
| 19 (плод) | м | p22.3-p24.4 | н/д | 15.2 | dn | 26 нед | н/д | н/д | - | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | + |
| 20 (пациент 1 из двойни (наст. исслед.)) | м | p22.3-p24.3 | 10514204-17972394 | 7.5 | dn | 7 лет | + | + | + | + | + | - | - | + | - | + |
| 21 (пациент 2 из двойни (наст. исслед.)) | м | p22.3-p24.3 | 10514204-17972394 | 7.5 | dn | 7 лет | + | + | + | + | + | - | - | + | - | + |

Примечание. ЗР/УО – задержка развития, умственная отсталость; ЗРР – расстройство аутистического спектра; РАС – синдром дефицита внимания и гиперактивности; СП – стереотипное поведение; СУ – судороги; ГТ – гипотония; ВПС – врожденные пороки сердца; ВПГМ – врожденные пороки головного мозга; ДП – дисморфические признаки; нз – неизвестно; н/д – нет данных; mat – материнский тип наследования; not mat – нематеринский тип наследования; dn – de novo. Фенотипические данные пациентов (1–18) взяты из статьи (Celestino-Soper et al., 2012), пациент «плод» – из статьи (Colmant et al., 2009); Выделенные более темным оттенком строки – пациенты из обследуемой нами семьи.

ветственного за наблюдаемые фенотипы, и указывает на важность последовательного и многоуровневого подхода к диагностике грубой задержки психо-речевого развития.

Список литературы / References

- 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., Yurov 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. *Meditsinskaya Genetika = Medical Genetics*. 2023;22(10):3-47. doi 10.25557/2073-7998.2023.10.3-47 (in Russian)]
- Фрейзе В.В., Анохина М.В., Малышко Л.В., Гончаренко А.Ю., Семенова Н.В. Заболеваемость детского населения психическими расстройствами и расстройствами поведения в Российской Федерации в 2018 и 2022 годах. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2025;59(2):100-113. doi 10.31363/2313-7053-2025-2-986
- [Freize V.V., Anokhina M.V., Malysheko L.V., Goncharenko A.Yu., Semenova N.V. Morbidity of the child population with mental disorders and behavioral disorders in the Russian Federation in 2018 and 2022. *Obzreniye Psikhiiatrii i Meditsinskoy Psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2025;59(2):100-113. doi 10.31363/2313-7053-2025-2-986 (in Russian)]
- Barøy T., Misceo D., Strømme P., Stray-Pedersen A., Holmgren A., Rødningen O.K., Blomhoff A., Helle J.R., Stormyr A., Tvedt B., Fannemel M., Frengen E. Haploinsufficiency of two histone modifier genes on 6p22.3, *ATXN1* and *JARID2*, is associated with intellectual disability. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):3. doi 10.1186/1750-1172-8-3
- Berge-Lefranc J.L., Jay P., Massacrier A., Cau P., Mattei M.G., Bauer S., Marsollier C., Berta P., Fontes M. Characterization of the human *jumonji* gene. *Hum Mol Genet*. 1996;5(10):1637-1641. doi 10.1093/hmg/5.10.1637
- Bogani D., Willoughby C., Davies J., Kaur K., Mirza G., Paudyal A., Haines H., ... Greenfield A., Denny P., Brown S.D., Ragoussis J., Arkell R.M. Dissecting the genetic complexity of human 6p deletion syndromes by using a region-specific, phenotype-driven mouse screen. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2005;102(35):12477-12482. doi 10.1073/pnas.0500584102
- Bremer A., Schoumans J., Nordenskjöld M., Anderlid B.M., Giacobi-ni M. An interstitial deletion of 7.1 Mb in chromosome band 6p22.3 associated with developmental delay and dysmorphic features including heart defects, short neck, and eye abnormalities. *Eur J Med Genet*. 2009;52(5):358-362. doi 10.1016/j.ejmg.2009.06.002
- Celestino-Soper P.B., Skinner C., Schroer R., Eng P., Shenai J., Nowaczyk M.M., Terespolosky D., ... Stevenson R.E., Kang S.H., Cheung S.W., Beaudet A.L., Stankiewicz P. Deletions in chromosome 6p22.3-p24.3, including *ATXN1*, are associated with developmental delay and autism spectrum disorders. *Mol Cytogenet*. 2012; 5:17. doi 10.1186/1755-8166-5-17
- Colmant C., Brisset S., Tachdjian G., Gautier V., Ftouki M., Laroudie M., Druart L., Frydman R., Picon O. Interstitial deletion 6p22.3-p24.3 characterized by CGH array in a foetus with multiple malformations. *Prenat Diagn*. 2009;29(9):908-910. doi 10.1002/pd.2306
- Crespo-Barreto J., Fryer J.D., Shaw C.A., Orr H.T., Zoghbi H.Y. Partial loss of ataxin-1 function contributes to transcriptional dysregulation in spinocerebellar ataxia type 1 pathogenesis. *PLoS Genet*. 2010; 6(7):e1001021. doi 10.1371/journal.pgen.1001021
- Goldstein S., Schwebach A.J. The comorbidity of pervasive developmental disorder and attention deficit hyperactivity disorder: results of a retrospective chart review. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(3): 329-339. doi 10.1023/b:jadd.0000029554.46570.68
- Lin R.J., Cherry A.M., Chen K.C., Lyons M., Hoyme H.E., Hudgins L. Terminal deletion of 6p results in a recognizable phenotype. *Am J Med Genet*. 2005;136(2):162-168. doi 10.1002/ajmg.a.30784
- Matilla A., Roberson E.D., Banfi S., Morales J., Armstrong D.L., Bur-right E.N., Orr H.T., Sweatt J.D., Zoghbi H.Y., Matzuk M.M. Mice lacking ataxin-1 display learning deficits and decreased hippocampal paired-pulse facilitation. *J Neurosci*. 1998;18(14):5508-5516. doi 10.1523/JNEUROSCI.18-14-05508.1998
- McKenzie K., Milton M., Smith G., Ouellette-Kuntz H. Systematic review of the prevalence and incidence of intellectual disabilities: current trends and issues. *Curr Dev Disord Rep*. 2016;3(2):104-115. doi 10.1007/s40474-016-0085-7
- Mirza G., Williams R.R., Mohammed S., Clark R., Newbury-Ecob R., Baldinger S., Flinter F., Ragoussis J. Refined genotype-phenotype correlations in cases of chromosome 6p deletion syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(9):718-728. doi 10.1038/sj.ejhg.5201194
- Moeschler J.B., Shevell M.; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*. 2006;117(6):2304-2316. doi 10.1542/peds.2006-1006
- Plaja A., Vidal R., Soriano D., Bou X., Vendrell T., Mediano C., Pueyo J.M., Labraña X., Sarret E. Terminal deletion of 6p: report of a new case. *Ann Genet*. 1994;37(4):196-199
- 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
- Rizzi T.S., Arias-Vasquez A., Rommelse N., Kuntsi J., Anney R., Asherson P., Buitelaar J., ... Steinhausen H.C., Taylor E., Faraone S.V., Franke B., Posthuma D. The *ATXN* and *TRIM3* genes are related to intelligence in an ADHD background: evidence from a large collaborative study totaling 4,963 subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156(2):145-157. doi 10.1002/ajmg.b.31149
- Shaffer L.G. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med*. 2005;7(9):650-654. doi 10.1097/01.gim.0000186545.83160.1e
- Takahashi M., Kojima M., Nakajima K., Suzuki-Migishima R., Motegi Y., Yokoyama M., Takeuchi T. Cardiac abnormalities cause early lethality of *jumonji* mutant mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(4):1319-1323. doi 10.1016/j.bbrc.2004.09.203
- Toyoda M., Shirato H., Nakajima K., Kojima M., Takahashi M., Kubota M., Suzuki-Migishima R., Motegi Y., Yokoyama M., Takeuchi T. *jumonji* downregulates cardiac cell proliferation by repressing *cyclin D1* expression. *Dev Cell*. 2003;5(1):85-97. doi 10.1016/s1534-5807(03)00189-8
- Tuchman R., Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol*. 2002;1(6): 352-358. doi 10.1016/s1474-4422(02)00160-6
- Verberne E.A., Goh S., England J., van Ginkel M., Rafael-Croes L., Maas S., Polstra A., ... Mannens M.M.A.M., Bakshi M., Mallette F.A., van Haelst M.M., Campeau P.M. *JARID2* haploinsufficiency is associated with a clinically distinct neurodevelopmental syndrome. *Genet Med*. 2021;23(2):374-383. doi 10.1038/s41436-020-00992-z
- Willemsen M.H., Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet*. 2014;85(2):101-110. doi 10.1111/cge.12244

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.02.2025. После доработки 14.05.2025. Принята к публикации 16.05.2025.